

5.7. 粒径と健康影響の関係

5.7.1. 仮説の紹介

不溶性の微小な粒子の場合、粒子の質量が同じとすると粗大粒子に比し表面積や個数が（それぞれ粒径比及び粒径比の二乗に逆比例することから）極めて大きくなる。粒子の表面の性状が毒性と関連する場合、表面積が大きくなると毒性が強くなる可能性がある。

粒子状物質について、粒径の大きさによって健康影響が異なる可能性があることから、毒性学の観点からも検証を行うため、平均粒径が異なり、曝露あるいは投与した粒子の質量濃度あるいは質量や化学的な組成が同一な粒子を用いた条件のもと細胞への曝露や気管内投与あるいは吸入曝露した実験の結果を以て、仮説「粒径（表面積の大きさ等）により健康影響（細胞損傷・炎症の強さ）に違いがある」の検証を行うこととする。

5.7.2. 論文の紹介

一つの研究の中で、平均粒径の異なる各種粒子を曝露した研究については、数が少ないものの、カーボンブラック(CB)、TiO₂、テフロン、ポリスチレン、Al₂O₃、Ga₂O₃、Ni含有粒子等を用いた研究がある。

Koike と Kobayashi (2006)は、14、56 及び 95nm の CB 粒子の酸化能を還元剤であるジチオスレイトールの消費でみると粒径の小さいものが同一質量の場合大きいこと、粒子の表面積と消費量がよく相関すること、ラット肺胞上皮細胞 (SV40T2) と肺胞マクロファージに曝露したときの酸化ストレスをヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)の誘導で観察すると同一質量の場合粒径の小さいものの方が HO-1 を誘導することを見出した。

Monteiller ら (2007)は、難溶解性低毒性粒子(LSLTP)の表面積が、炎症反応を引き起こす作用の指標となるか検討するため、ヒト肺胞上皮の細胞系 A549 を用いた *in vitro* 試験を実施した。細胞を LSLTP として TiO₂ と CB の微小粒子と超微小粒子に曝露するとともに、反応性の高い表面構造を有する DQ12 石英粒子に曝露し、前炎症作用のマーカーである IL-8mRNA、IL-8 タンパク質の放出量と、酸化ストレスの指標としてグルタチオン(GSH、glutathione)を測定した。その結果、質量用量としては同用量の TiO₂ 微小粒子や CB 微小粒子と比較して、TiO₂ 超微小粒子と CB 超微小粒子はより強い前炎症反応を起こした。また、GSH 分析の結果は、表面積として同用量の微細金属粒子(Co、Ni)と TiO₂ 超微小粒子は、同等の酸化ストレスを細胞に及ぼすことが示された。反応性の高い表面構造を持つ DQ12 石英は、他の粒子状物質と比較してより炎症を起こしやすかった。これらの *in vitro* 試験で観測された用量反応関係は用量が標準化されていれば、*in vivo* 試験で示された用量反応関係と類似しているように見

えた。in vitro、in vivo の両方のデータセットによると、細胞表面積に対する粒子状物質の表面積として用量を表現したとき、約 $1\sim 10\text{cm}^2/\text{cm}^2$ に閾値が存在していることが示唆された。in vitro、in vivo とともに、LSLTP の用量を質量で表現するよりも表面積によって表現する方が、より適切であることが示された。

Oberdörster ら (2000)は、20 及び 250nm の TiO_2 粒子をラットに気管内投与し、24 時間後の肺胞洗浄液中の好中球の数を指標に炎症惹起作用を検討した。同一質量の場合、粒径の小さい 20nm の TiO_2 粒子のほうが 250nm の TiO_2 粒子よりも炎症惹起作用が強いこと、粒子の表面積に依存し炎症惹起作用が強くなることを見出された。

Tran ら (2000)は、Wistar ラットに対して、 TiO_2 と BaSO_4 のエアロゾルを吸入曝露した。 TiO_2 と BaSO_4 粒子の粒径は、MMAD として $2.1\ \mu\text{m}$ と $4.3\ \mu\text{m}$ であった。曝露濃度は、 TiO_2 : 25、50 mg/m^3 、 BaSO_4 : 37.5、75 mg/m^3 であり、曝露期間は、約 100~200 日であった。肺への負荷量は、粒子の重量、個数、表面積で表現した。

結果は肺負荷を粒子の総表面積として表現したとき、2 種類の粒子に起因する炎症反応 (BAL 中の好中球数や肺胞マクロファージ数) やリンパ節への移動の差異について、最もよく説明することが可能であることを示した。総表面積と炎症やリンパ節への移動との関連性をみると、肺負荷として表面積で約 $200\sim 300\text{cm}^2$ に閾値があることが示唆されている。

Brown ら (2001)は、64、202 及び 535nm のポリスチレン粒子をラットに気管内投与し 24 時間後の肺胞洗浄液中の好中球数を指標に炎症惹起作用を検討した。同一質量の場合、粒径の小さいポリスチレン粒子の方が炎症惹起作用が強いこと、粒子の表面積に依存し炎症惹起作用が強くなることを見出された。

これらの報告は、不溶性の粒子で表面の性状がほぼ同じと考えられる場合には、粒子の毒性は表面積に依存すること、同一質量の場合、粒径の小さい粒子の方が表面積が大きくなり毒性が強くなることを示唆している。

Oberdörster と Yu (1990)は、粒子表面積と肺腫瘍発生率との関連性をディーゼル及びその他の粒子の吸入研究の発表論文の評価により検討した。ラットにおける腫瘍誘発は、PAH 含有量に関係なく、粒子重量、粒子容積、粒子数等よりも、肺内に滞留した粒子の表面積に最も高い関連性を示した。この結果より、DE に曝露されたラットの腫瘍反応においては、粒子の表面積 (臨界表面積: Critical surface) 及びその特性が決定的な役割を果し、吸着された PAHs の関与は少ないことが示唆されている。DEP は、ラットにおいて特異的な発がん影

響を発現せず、むしろ粒子自体の非特異的影響が大きいとしている。

Oberdörster (1996)は、ラットに対する様々な粒子を曝露した慢性吸入曝露試験によって、粒子状物質が、肺クリアランスの障害、慢性肺炎症、肺線維症、及び肺腫瘍等を含む重要な健康影響を及ぼすことを示した。曝露された用量の範囲は、数 mg~250mg/m³であった。用量は、多くの場合、重量で表現されるが、これは観測された健康影響との相関関係を検討するための適切な用量ではない可能性がある。

例えば、肺胞マクロファージによる粒子状物質のクリアランスへの効果は、粒子状物質の体積で示した負荷量と最もよく関連し、粒子状物質による肺の炎症反応は、微小粒子状物質の表面積で示した負荷量と最もよく関連性が示される。粒子状物質の粒子径と表面積は、吸入した粒子状物質への反応において重要であり、ラットに TiO₂ や CB の超微小粒子を吸入曝露させると、より粒径の大きい粒子と比較すると、質量で示すとかなり低い用量において肺腫瘍が誘導された。しかしながら、異なるタイプの超微粒子の影響を表面積のみで説明することはできず、吸入された粒子の動態等も関連してくる。また、実験系の種差の問題もある。異なったエンドポイントに対する曝露反応関係や用量反応関係は、有害な作用が全く起こらない閾値の存在を示唆している。閾値については、呼吸器官における防御機構等で説明されている。慢性試験と亜慢性試験では、曝露時間の違いによって、用量反応関係や閾値がシフトする可能性があり、このようなシフトが存在することは、粒子状物質の亜慢性吸入曝露試験の結果から閾値を判断する際に困難な面があると述べている。

Kleinman ら (2005)は、OVA 感作したマウスを CAPs に曝露しアレルギー反応への影響を各種指標(IL-5、IL13、OVA 特異的 IgE、IgG1、好酸球、多核白血球)を用いて検討した。実験は、道路沿道から 50m、150m 離れた地点で集めた CAPs を用いて行われた。曝露濃度は、50m 離れた地点で集めた CAPs は、fine (<2.5 μ m)で 498 μ g/m³、ultrafine(<0.15 μ m)で 433 μ g/m³、150m 離れた地点で集めた CAPs は、fine で 442 μ g/m³、ultrafine で 283 μ g/m³であった。

曝露群でのアレルギー反応指標の増加及び道路からの距離が近いほど強い影響を認め、自動車排気粒子は気道アレルギー反応を引き起こすことを示唆した。道路からの距離が近いほど超微小粒子を多く含むことから、より粒径の小さい粒子の方がアレルギー反応を増悪する作用が強いことが示唆された。

Win-Shwe ら (2005)は、マウスに、14nm と 95nm の 2 種の CB 超微小粒子(投与濃度 0 μ g/個体、25 μ g/個体、125 μ g/個体、625 μ g/個体)を 4 回反復気管内投与した際の肺とリンパ節での炎症性サイトカイン・ケモカインと粒子サイズ、粒子濃度との関係について検討した。その結果、以下の 6 つの結論を示

した。①免疫関連臓器である胸腺重量、脾臓重量と脾臓細胞数には粒子サイズ、粒子濃度の影響は認められなかった。②最終投与 24 時間後の BALF 中の総細胞数、肺胞マクロファージ数、リンパ球数、好中球数は、14nm では濃度に依存して明らかに増加した。95nm でも同様な増加傾向を認めたが、肺胞マクロファージ数には明らかな量反応関係を認めなかった。好中球数と粒子面積との間には相関関係が見られた。③最終投与 24 時間後の BALF 中サイトカインは、14nm では IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CCL-2、CCL-3 が濃度依存性に増加し、95nm でも同様な傾向を認めたが、IL-6、TNF- α の変動は少なかった。④縦隔リンパ節で粒子を少なくとも 3 個以上貪食している細胞数は、14nm、95nm 両方で濃度に依存して増加し、その程度は 95nm に比較して 14nm で大であった。⑤125 μ g 粒子最終投与 4 時間後の肺組織ケモカイン CCL-2 と CCL-3 mRNA 量は 14nm、95nm で増加したが、リンパ節では 14nm が CCL-2、CCL-3 mRNA 量の増加を示したのに対し、95nm では CCL-2 mRNA のみ増加傾向を示した。⑥超微小粒子 CB の反復投与は、粒子サイズに依存した肺の炎症、縦隔リンパ節への粒子の移動、肺及びリンパ節での各種サイトカイン mRNA 発現の増加を引き起こし、その結果、より微小な粒子ほど縦隔リンパ節への移動を介して免疫調節機構に影響を与えている可能性があることが示唆された。

Li ら (1997) は、PM₁₀ が酸化ストレスを惹起し気道上皮の炎症や損傷をもたらすとの仮説から、ラットに PM₁₀(50~125 μ g) を気管内投与し、6 時間後の BAL で BALF の検討と BALF 白血球を培養して *in vitro* の検討を行なった。それによると、BALF の総タンパク質、LDH は増加しグルタチオンは低下していた。PM₁₀ の効果との比較で、CB 微粒子(CB : Degussa Huber NG 90、直径 200~250 nm) 及び CB 超微小粒子(ufCB : Degussa printex 19、直径 20 nm) についても検討した。それによると ufCB の気管内投与は PM₁₀ よりも強い炎症所見を示したが CB では認められなかった。さらに、PM₁₀ を投与されたラットの BALF 白血球は一酸化窒素(NO) 及び TNF- α の産生が高まっていた。

著者らは PM₁₀ 浮遊液を超遠心することにより得られる上清は超微小粒子成分のみを含むものと考え、この上清がプラスミド DNA の切断をもたらしたことから、PM₁₀ のフリーラジカル活性の大半は超微小粒子によるものと報告した。そして、超微小粒子のなかでも TiO₂ がフリーラジカル活性を有するものと推測した。また、*in vitro* において認められた NO や TNF- α の増加は PM₁₀ そのものによるとしながらも PM₁₀ による酸化ストレスによってもたらされた可能性もあると報告している。

Gilmour ら (2004) は、CD1 マウスに CFA 気管内投与 18 時間後の BALF(各種炎症性指標 ; 好中球の浸潤、生化学的指標、炎症性サイトカイン) を解析した。粒径は ultrafine 0.2 μ m(モンタナ産石炭由来)、fine 2.5 μ m、coarse >2.5 μ m

m(西ケンタッキー産由来)で、投与量は 2mg/ml 原液から 50 μ l を投与(100 μ g/50 μ l)した。毒性はより小さいサイズの粒子の方が大きい(0.2 μ m 以下の ultrafine > 2.5 μ m 以下の fine > 2.5 μ m 以上の coarse)ことが示された。この結果から、サイズの粒子が小さいほど CFA の毒性は大きく、また、毒性には、イオウ成分と微量元素成分の増加が関連することが示唆されると報告している。

Steerenberg ら (2005)は、OVA 感作マウスモデルを用い、ヨーロッパ各都市で採集した PM のアレルギー反応におけるアジュバント効果を調べた。5 都市で採取した PM (coarse 2.5~10 μ m、fine < 2.5 μ m)を 3mg/ml、9mg/ml で鼻腔内投与し、対照群 : NaCl、OVA、OVA+オタワ標準粉じん(EHC-93)を気管内投与した。投与パターンは、OVA+PM により感作(0 日、14 日、9mg/ml、450mg PM/個体)後、35、38、41 日に OVA でチャレンジ、42 日目に殺処分、観察した。その結果、ウッチ(Lodz、ポーランド)、ローマ、オスロ、アムステルダム の順にアジュバント効果が高いことが示された。また、fine PM の方が coarse PM より増強効果が高いこと、PM を採集した季節ごとに効果が異なること、水溶性及び不溶性の成分のいずれも効果を有することが示された。

Steerenberg ら (2006)は、ヨーロッパ 4 都市で採取した PM(coarse 2.35~8.5 μ m、fine 0.12~2.35 μ m)をラット(気管内投与 1.0、2.5mgPM;呼吸器の炎症への影響の研究)、マウス(足蹠皮下投与 100、200 μ g/個体;アジュバント活性への影響の研究)、マウス OVA 感作モデル(点鼻投与 3.0mg;抗体産生、病理組織への影響の研究)、培養細胞(in vitro)におけるサイトカインの放出への影響の研究)に投与あるいは添加し、PM の生体影響を解析した。化学成分等から 5 のクラスターにわけ、13 の影響指標との関係について解析を行った。交通に由来する元素の Zn、Pb、Hg や hopane や sterane は finePM に含まれているが、これらは呼吸器のアジュバント活性の指標と相関した。このことより、交通、燃焼やごみ焼却由来の PM はアレルギーと関連があるかもしれないとした。木材燃焼由来の粒子(多くは finePM ;63~74% < 1 μ m; 26~37% > 1 μ m)は呼吸器のアレルギー指標と関連がある可能性が示唆された。Al、Si、K、Ca、Fe を含む粒子は多くは coarsePM であり、これらは肺の刺激や急性毒性との関連がある可能性が示唆された。硫酸塩、アンモニウム塩、硝酸塩、V、Ni、Se を含む粒子は 2 次生成や長距離輸送等が関連しバックグラウンドの粒子とみなしているが、OVA と粒子の皮下投与による IgE 反応との関連がある可能性が示唆された。Na と Cl は coarsePM の海塩粒子と考えられ、CC16 と関連がある可能性が示唆された。

以上のことから、PM は多方面の生物学的反応と関連する可能性があることから PM の健康影響には多くの機構が関与している可能性、また、化学的成分との関連性の解析から燃焼由来の PM は気道のアレルギーと、地殻に含まれ

る成分を含む PM は炎症や毒性と関連する可能性が示唆されるとしている。

Schins ら (2004)は、工業地帯(都市部)と郊外より採集した粒子(2 サイズ coarse $2.5\sim 10\mu\text{m}$ 、fine $<2.5\mu\text{m}$)をラットの気管内に 0.32mg 投与し、18 時間後の BALF 及び血中の炎症指標を測定した。その結果、fine より coarse のサイズの PM が、肺での強い炎症誘導することを示した。このメカニズムに、エンドトキシン及び他の汚染物質(O_3 、窒素酸化物やイオウ酸化物等)が関与している可能性が示唆された。

Vallyathan ら (1995)は、石英粒子を破砕し、破砕直後の粒子と破砕後 2 ヶ月をへた粒子をラットに吸入曝露 (5 時間/日、10 日間)し、その炎症惹起作用を検討した。破砕直後の粒子の方が破砕後 2 ヶ月をへた粒子よりもラジカル量として高いこと、炎症惹起作用が強いことが見出された。

このことは、毒性は単に表面積だけではなく表面の化学的性状が関与することを示唆していることから組成の異なる粒子を比較する場合、留意することが必要と考えられる。

5.7.3. 論文による仮説の検証

細胞に対する毒性については、粒径が小さいものほど毒性が強いことや曝露量によって毒性が増加し、曝露量を表面積で換算するとその毒性が表面積と関連することを示唆する報告がある(Koike と Kobayashi (2006)、Monteiller ら (2007))。

また、気管内投与あるいは吸入曝露実験で、肺での炎症惹起作用を観察する研究においても、粒径がより小さい粒子の毒性が強いことや炎症の程度(炎症細胞の浸潤数等)が表面積と関連することを示唆する報告もある(Oberdörster ら (2000)、Tran ら (2000)、Brown ら (2001))。また、難溶解性で低毒性の TiO_2 や CB 粒子曝露における肺腫瘍の発生率においても、質量濃度より表面積濃度のほうがより関連しているとの報告がある(Oberdörster と Yu (1990)、Oberdörster (1996))。

現実の大気中の粒子のうち粒径が異なる粒子の毒性に関して、上述の小さい粒子の毒性が強いことを示す知見は多いが(Kleinman ら (2005)、Win-Shwe ら (2005)、Li ら (1997)、Gilmour ら (2004)、Steerenberg ら (2005))、大きい粒子も毒性を認める知見は存在する(Schins ら (2004)、Steerenberg ら (2006))。現実の大気中では粒径が異なると粒子の化学的組成や生物学的組成が異なることが予想される。毒性は単に表面積だけではなく表面の化学的性状が関与することが示唆されていること(Vallyathan ら (1995))から現実の大気中の粒子の場合においてはこれらの因子が毒性及び影響機構に寄与するものと考えられる。このため、粒子の健康影響については粒径の大きさのみならず粒

子の化学的・生物学的組成等の各種因子も考慮に入れて検討を行うことが妥当である。

未定稿

5.8. まとめ

粒子状物質の影響メカニズムに関する検討に資するため、毒性学の影響メカニズムに関する知見を整理し評価を行った。具体的には、各器官における粒子状物質の影響に関して想定しうる障害の仮説を列挙し、その仮説を検証するため、粒子状物質の健康影響に関する文献調査によりレビューされた動物実験及びヒト志願者実験の文献等から、研究内容や研究対象物質が適切である等、優れた科学的知見を列挙し、吸入曝露、気管内投与による実験の種類や対象粒子の種類(般大気、ROFA (Residual Oil Fly Ash)、DEP (Diesel Exhaust Particles) 等)ごとに整理をしたうえで、これらの知見により障害の仮説の確からしさの程度に関する評価を行った。以下に各器官における評価のまとめを記述する。

5.8.1. 呼吸器系への影響

呼吸器系への影響について検証する仮説として、1) 肺障害及び炎症を誘導する；2) 気道反応性の亢進及び喘息の悪化がみられる；3) 呼吸器感染に対する感受性が亢進する；4) 疾患モデル動物では影響に差異が生じる；5) 複合大気汚染により影響が増悪する を挙げた。

以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は、以下のようにまとめられるものと考えられる。1) 肺障害及び炎症を誘導する仮説に関して、粒子状物質の曝露はヒトの気道や肺に炎症反応を誘導する。動物実験においてはより高濃度の粒子状物質の曝露により肺障害が生じることが認められている。2) 気道反応性の亢進及び喘息の悪化がみられる仮説に関して、動物実験においては、さまざまな種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を亢進する粘膜アジュバントとして働き、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる作用のあることが認められている。ヒトにおける研究成績は限定的ではあるが、DE (Diesel Exhaust) や DEP については気道反応性の亢進及び喘息、鼻アレルギー症状を悪化させる可能性がある。3) 呼吸器感染に対する感受性が亢進する仮説に関して、ヒトにおいては証明されていないが、動物実験においては粒子状物質曝露による呼吸器感染の感受性の亢進が認められている。4) 疾患モデル動物では影響に差異が生じる仮説に関して、疾患モデル動物によっては粒子状物質曝露による影響や既存の病態が悪化する可能性が指摘されている。しかしながら、これらの結果が疾患を有するヒトにも同様に適用できるかについては議論がある。5) 複合大気汚染により影響が増悪する仮説に関して、複合大気汚染により呼吸器系への影響が増悪するかについては研究成績が定まっていない。

5.8.2. 循環器系(心血管系)への影響

循環器系(心血管系)への影響について検証する仮説として、1) 微小粒子状物質の曝露によって不整脈が誘発されやすくなる；2) 微小粒子状物質の曝露によって、心血管系器官の構造や機能の変化をきたし、そのことが不整脈の発現

性に影響を及ぼす；3) 微小粒子状物質の曝露によって、自律神経機能に影響を及ぼす；4) 血液の凝固線溶系への影響がみられる；5) 心機能変化において呼吸器系の刺激が影響する；6) 微小粒子（粒子中成分）は血液中に浸出し心血管系に影響を及ぼす；7) 疾患モデル動物は正常動物に比べて循環機能変化に差異が生じる；8) 複合大気汚染物質により影響の増悪が生じる、を挙げた。

以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。1) 微小粒子状物質の曝露によって不整脈が誘発されやすくなる仮説に関して、影響が見られないとする知見もあるが、期外収縮や徐脈等、心機能に明瞭な変化を示す根拠が多く存在する。この相違の原因は不明な点が多いものの、粒子状物質の吸入により実験動物に不整脈に関連する変化が生じやすくなることが示唆される。2) 微小粒子状物質の曝露によって、心血管系器官の構造や機能の変化をきたし、そのことが不整脈の発現性に影響を及ぼす仮説に関して、CAPs (Concentrated Ambient Particles) や ROFA の吸入曝露によって主に血管系の形態的な変化を促進する傾向が存在し、とくに潜在的に血管系に異常を持っている動物では血管病変の悪化がより促進されるといえる。このような血管系の異常は、心臓に対する圧負荷を増大させ、不整脈を誘発しやすくなるものと考えられる。3) 微小粒子状物質の曝露によって、自律神経機能に影響を及ぼす仮説に関して、ヒトの研究で得られた自律神経機能影響に関する傾向は動物実験による傾向とは必ずしも一致しないが、ヒトにおいても動物においても PM_{2.5} 及び PM₁₀ の曝露が自律神経機能に影響を及ぼすことが示唆される。4) 血液の凝固線溶系への影響がみられる仮説に関して、粒子状物質や DEP 曝露に関する動物実験の結果から、血液成分に影響が現れるとする報告が多い。多くの実験で、血液凝固系が活性化し、血栓の形成を誘導することが示唆された。これらの結果は、ヒト志願者の研究における CAPs 曝露による血中フィブリノゲンの増加に関する報告や大気汚染物質の曝露による血栓症が起こる臨床的報告と方向性が一致している。このような血液性状の変化は、冠動脈閉塞や肺塞栓症を起こしやすくし、末梢血管抵抗を増大することで心臓への圧負荷を高める可能性がある。5) 心機能変化に呼吸器系の刺激が影響する仮説に関して、動物実験から、呼吸器刺激は心血管系へ少なからず影響を及ぼすものと思われる。6) 微小粒子（粒子中成分）は血液中に浸出し心血管系に影響を及ぼす仮説に関して、血液中に移行した超微小粒子状物質の一部は血管系や中枢神経系へと侵入する可能性が示唆されている。これらの微小粒子状物質が血流中に多量に存在する場合は、それらが血管内皮細胞を障害することで血栓形成を促進する可能性も考えられる。大気中の粒子状物質や DEP は血液凝固系を促進しうることが示唆されているが、血液中の微小粒子状物質と血液凝固系及び血管内皮障害との因果関係については機序を含めて直接的な証明を行った研究は乏しい。7) 疾患モデル動物は正常動物に比べて循環機能変化に差異が生じる仮説に関して、冠動脈の閉塞による心筋梗塞モデル動物及びモノクロタリン誘

発肺高血圧症モデルにおいてとくに徐脈や不整脈といった心機能異常が現れやすいように見受けられる。心筋梗塞モデル動物では、虚血心筋部位と正常心筋部位との間で不整脈誘発の受攻性が異なることや心不全による酸素供給能の低下等が感受性亢進の要因として考えられ、肺高血圧症モデル動物では右心負荷による心臓への負担の増大やそれに伴う心臓内の各種の内因性物質（サイトカインやエンドセリン等）の変化が関与する可能性が考えられる。8) 複合大気汚染物質により影響の増悪が生じる仮説に関して、微小粒子状物質以外の他の要因による複合影響に関する研究は少ないが、肺へのオゾンや寒冷ストレス（交感神経緊張亢進）が ROFA 等の心血管系作用を高める可能性は否定できない。

5.8.3. 免疫系その他への影響

免疫系その他への影響について検証する仮説として、1) 呼吸器における感染抵抗性が低下する；2) アレルギー性疾患が増悪する；3) 生殖器への影響が生じる；4) 神経・行動への影響が生じる を挙げた。以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。1) 呼吸器における感染抵抗性が低下する仮説に関して、CAPs や DE 曝露は、肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、*Streptococcus pneumonia*、*S. pyogenes*、緑膿菌、結核菌感染の感受性を高める可能性が示唆された。また、感染要因が Th2(T helper cells 2)応答性に関与する知見が得られた。全身性の影響として、血中の凝集抗体価の低下がみられている。しかし、肺からの細菌クリアランス能は 6 ヶ月間の低濃度 DE 曝露において影響がないことも報告されており、さらなる研究の実施が望まれる。2) アレルギー性疾患が増悪する仮説に関して、動物実験ではアレルギー性炎症の増悪が DE や DEP により認められたが、ヒト志願者実験では、喘息患者について増悪が引き起こされない知見とともに、アレルギー感作を増悪させる知見が存在している。総体として見ると DE や DEP がアレルギー感作の増悪に影響を生じさせていることが示唆された。3) 生殖器への影響が生じる仮説に関して、動物実験では、DE 中の粒子成分のみならずガス成分による生殖機能への種々の影響が示されているが、まだ科学的知見が十分でなくメカニズムの解明には至っていないのが現状である。4) 神経・行動への影響が生じる仮説に関して、動物実験は、DE、CAPs や ME (Motorcycle Exhaust) 等による動物の行動や神経系への影響を示しているが、科学的知見が不足していることからそのメカニズムについては不明である。

5.8.4. 変異原性・遺伝子傷害性及び発がん影響

発がん影響について検証する仮説として、1) 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する；2) 都市大気微小粒子は発がん性を有する を挙げた。以上の仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられる

ものと考えられる。1) 都市大気微小粒子は変異原性・遺伝子傷害性を有する仮説に関して、都市及び工業地域の都市大気微小粒子が変異原性、遺伝子傷害性を有することは微生物、培養細胞あるいは実験動物を用いた検討から支持されている。2) 都市大気微小粒子は発がん性を有する仮説に関して、都市大気微小粒子を実験動物へ長期間曝露し肺腫瘍発生等を検討した例はほとんどなく、都市大気微小粒子に関する発がん性の実験的根拠は不足している。

都市大気微小粒子への寄与が大きいとされている DEP のヒト発がん性は遺伝子傷害性及び各種職業集団を対象とした疫学調査により示唆されている。ただ、実験動物における DE 吸入実験の成績は、ラットで肺腫瘍発生影響を認めているが、高濃度曝露でラットに特異的な過剰負荷による結果であり、ヒトへの外挿には不適切であると指摘されている。一方、メカニズムの面から見ると、DEP は沈着後に肺組織内で炎症あるいは貪食されたマクロファージを介して活性酸素を産生し 8-OHdG (8-hydroxy-deoxyguanosine) 等、変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、微量でも強力な変異原性を有するニトロ PAH (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) 等が DNA と付加体を形成することによって発がんに関与する可能性のあることが示されている。

都市大気微小粒子の発がん性に関しては、都市大気微小粒子自体の発がん性の実験的根拠は不足しているものの、曝露情報から都市大気微小粒子を構成する成分として DEP や燃料燃焼由来粒子を含むことから、発がんに関与することが示唆される。しかしながら、都市大気微小粒子の質量濃度や成分組成は地域や時間によって変動し一様ではないことから、粒子が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

5.8.5. 粒子成分と健康影響の関係

粒子成分と健康影響の関係に注目し、異なる成分の粒子を用いて同一の実験条件で実施し、比較が可能な動物実験（吸入曝露、気管内投与）による知見を対象とし、粒子状物質に含まれる構成成分に関する健康影響から、構成成分による毒性発現の程度について検証するための仮説としては、「微小粒子状物質の毒性は特定の成分により引き起こされる」を挙げた。

この仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。微小粒子状物質の成分である元素状炭素、有機炭素、酸性エアロゾル (H_2SO_4 、 HNO_3 等)、Br、Cl、 NH_3 、ピレン、PAH、ニトロ PAH、Si、金属 (Al、V、Ni、Fe、Pb、Ca、Mn、Cu、Zn、Mg、Ti、La、Cd、In、Co 等) の毒性について検討した。これらの成分と毒性発現との関係の重要性を示唆する論文もあるが、結果は必ずしも一様ではなかった。CAPs の中に含まれる成分と毒性に関する研究は非常に限定的であり、微小粒子状物質の毒性は特定の成分により引き起こされるという明確な証拠はなかった。

5.8.6. 粒径と健康影響の関係

粒径と健康影響の関係に注目し、異なる粒径の粒子を用いて同一の実験条件で実施し、比較が可能な動物実験（吸入曝露、気管内投与）による知見を対象とし、微小粒子、粗大粒子、超微小粒子（環境ナノ粒子）の粒径の違いによる毒性発現の程度について考察するための仮説として、粒径（表面積の大きさ等）により健康影響（細胞損傷・炎症の強さ）に違いがあるを挙げた。この仮説の確からしさに対する現状での評価は以下のようにまとめられるものと考えられる。

小さい粒子の毒性が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも毒性を認める知見は存在する。現実の大気中では粒径が異なると粒子の化学的組成や生物学的組成が異なることが予想され、このため現実の大気中の粒子の場合においてはこれらの因子が毒性及び影響機構に寄与するものと考えられる。このため、一概に粒径の大きさのみによって毒性が決定されるものではなく、こうした各種因子も考慮に入れて検討を行うことが妥当である。

5.8.7. 粒子状物質に対する高感受性

粒子状物質の健康影響に対する高感受性についての現状は以下のようにまとめられるものと考えられる。粒子状物質の健康影響に対する感受性の影響は、年齢、遺伝性素因、既存疾患等、種々の宿主要因に左右される可能性がある。これらの影響メカニズムを観察するため、毒性学に関する研究が行われているものの、倫理上の観点から、環境と宿主に関連した変数については、主に動物モデルを用いた検討が進められている。

複数の疫学研究で、粒子状物質の曝露が、高齢者や小児あるいは既存疾患を有する集団に対して、より影響を生じさせることを示す知見が存在する。しかし、高齢あるいは若齢動物が粒子状物質に対し感受性が高いとする報告は、現在のところ、少数である。一方、既存疾患によって粒子状物質やその成分の曝露に対する病態生理学的応答が変わり得ることは広く認められている。疾患モデル動物を用いた研究の多くは未だ進行中の段階にあり、より綿密に検討、追跡される必要はあるが、易感染性宿主、アレルギー性喘息、肺高血圧、虚血性心疾患を持つ宿主では、吸入した粒子状物質に対する感受性が高まることを示唆する報告がある。遺伝的感受性に関しては、近年、グルタチオンSトランスフェラーゼ多型とDEPのアジュバント効果の間に関連があることが報告されている。

5.8.8. 共存汚染物質との相互作用

共存汚染物質との相互作用についての現状は以下のようにまとめられるものと考えられる。大気は、粒径や組成が異なる様々な粒子状物質と、多くのガス状共存汚染物（ O_3 、 SO_2 、 NO_2 、 CO 等）等の混合物で構成されている。粒子状

物質とガス状共存汚染物質の毒性学的な相互作用は相加的・相乗的若しくは相殺的なものが存在しうる。また、これらの相互作用は、混合物中の汚染物の化学的組成、大きさ、濃度、比率、曝露期間、さらに検討されるエンドポイントによって異なる可能性もある。これらの状況より、種々の相互作用を特定の汚染物の存在を手がかりに演繹的に予測することは困難である。

一方、粒子状物質とガス状物質の物理的・化学的な相互作用が生じる機構は以下によるものと考えられている。

- (1) ガス状物質と粒子状物質の化学的相互作用による 2 次生成物の形成
- (2) ガス状物質の粒子状物質への吸収・吸着、その後の末梢気道領域への運搬

しかし、粒子状物質とガス状汚染物質に関するこれまでの研究からは、粒子状物質とガス状汚染物質が、その組み合わせにより相加的・相乗的若しくは相殺的な作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。

5. 9. 参考文献

- Alessandrini, F., Schulz, H., Takenaka, S., Lentner, B., Karg, E., Behrendt, H. & Jakob, T. (2006) Effects of ultrafine carbon particle inhalation on allergic inflammation of the lung. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 824-830.
- Alexis, N.E., Lay, J.C., Zeman, K., Bennett, W.E., Peden, D.B., Soukup, J.M., Devlin, R.B. & Becker, S. (2006) Biological material on inhaled coarse fraction particulate matter activates airway phagocytes in vivo in healthy volunteers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, 1396-1403.
- Alink, G.M., Sjogren, M., Bos, R.P., Doekes, G., Kromhout, H. & Scheepers, P.T. (1998) Effect of airborne particles from selected indoor and outdoor environments on gap-junctional intercellular communication. *Toxicology Letters*, 96-97, 209-213.
- Bünger, J., Müller, M.M., Krahl, J., Baum, K., Weigel, A., Hallier, E. & Schulz, T.G. (2000) Mutagenicity of diesel exhaust particles from two fossil and two plant oil fuels. *Mutagenesis*, 15, 391-397.
- Bagate, K., Meiring, J.J., Gerlofs-Nijland, M.E., Cassee, F.R., Wiegand, H., Osornio-Vargas, Á.R. & Borm, P.J. (2006) Ambient particulate matter affects cardiac recovery in a Langendorff ischemia model. *Inhalation Toxicology*, 18, 633-643.
- Bagate, K., Meiring, J.J., Gerlofs-Nijland, M.E., Vincent, R., Cassee, F.R. & Borm, P.J. (2004) Vascular effects of ambient particulate matter instillation in spontaneous hypertensive rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 197, 29-39.
- Ball, J.C. & Young, W.C. (1992) Evidence for a new class of mutagens in diesel particulate extracts. *Environ Sci Technol*, 26, 2181 - 2186.
- Barfknecht, T.R., Andon, B.M., Thilly, W.G. & Hites, R.A. (1981) Soot and mutation in bacteria and human cells. In *Chemical analysis and biological fate: Polynuclear aromatic hydrocarbons* Cooke, M. & A.J.Dennis (eds) pp. 2. Battelle Press: Columbus, OH.
- Batalha, J.R., Saldiva, P.H., Clarke, R.W., Coull, B.A., Stearns, R.C., Lawrence, J., Murthy, G.G., Koutrakis, P. & Godleski, J.J. (2002) Concentrated ambient air particles induce vasoconstriction of small pulmonary arteries in rats. *Environmental Health Perspectives*, 110, 1191-1197.
- Bechtold, W.E., Henderson, T.R. & Brooks, A.L. (1986) Isolation, identification and bacterial mutagenicity of 2-nitro-9-fluorenone from diesel-exhaust particle extracts. *Mutation Research*, 173, 105-109.
- Bond, J.A., J.R., H., R.F., H., J.L., M., R.O., M. & Wolff, R.K. (1989) Molecular dosimetry of inhaled diesel exhaust. In *Assessment of inhalation hazards*, Mohr, U. (ed) pp. 315-324. Springer-Verlag: New York.
- Bond, J.A., Johnson, N.F., Snipes, M.B. & Mauderly, J.L. (1990) DNA adduct formation in rat alveolar type II cells: cells potentially at risk for inhaled diesel exhaust. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 16, 64-69.
- Bond, J.A., Wolff, R.K., Harkema, J.R., Mauderly, J.L., Henderson, R.F., Griffith, W.C. & McClellan, R.O. (1988) Distribution of DNA adducts in the respiratory tract of rats exposed to diesel exhaust. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 96, 336-346.

- Bouthillier, L., Vincent, R., Goegan, P., Adamson, I.Y., Bjarnason, S., Stewart, M., Guénette, J., Potvin, M. & Kumarathasan, P. (1998) Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1. *American Journal of Pathology*, 153, 1873-1884.
- Brightwell, J., Fouillet, X., Cassano-Zoppi, A.L., Bernstein, D., Crawley, F., Duchosal, F., Gatz, R., Perczel, S. & Pfeifer, H. (1989) Tumours of the respiratory tract in rats and hamsters following chronic inhalation of engine exhaust emissions. *Journal of Applied Toxicology*, 9, 23-31.
- Brightwell, J., Fouillet, X., Cassano-Zoppi, A.L., Gatz, R. & Duchosal, F. (1986) Neoplastic and functional changes in rodents after chronic inhalation of engine exhaust emissions. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 471-485.
- Brown, D.M., Wilson, M.R., MacNee, W., Stone, V. & Donaldson, K. (2001) Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: A role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 175, 191-199.
- Campbell, A., Oldham, M., Becaria, A., Bondy, S.C., Meacher, D., Sioutas, C., Misra, C., Mendez, L.B. & Kleinman, M. (2005) Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*, 26, 133-140.
- Campbell, K.I., George, E.L. & Washington, I.S. (1981) Enhanced susceptibility to infection in mice after exposure to diluted exhaust from light duty diesel engines. *Environment International*, 5, 377-382.
- Campen, M.J., Costa, D.L. & Watkinson, W.P. (2000) Cardiac and thermoregulatory toxicity of residual oil fly ash in cardiopulmonary-compromised rats. *Inhalation Toxicology*, 12, 7-22.
- Campen, M.J., McDonald, J.D., Gigliotti, A.P., Seilkop, S.K., Reed, M.D. & Benson, J.M. (2003) Cardiovascular effects of inhaled diesel exhaust in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Toxicol*, 3, 353-361.
- Campen, M.J., Nolan, J.P., Schladweiler, M.C., Kodavanti, U.P., Costa, D.L. & Watkinson, W.P. (2002) Cardiac and thermoregulatory effects of instilled particulate matter-associated transition metals in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. *J Toxicol Environ Health A*, 65, 1615-1631.
- Campen, M.J., Nolan, J.P., Schladweiler, M.C., Kodavanti, U.P., Evansky, P.A., Costa, D.L. & Watkinson, W.P. (2001) Cardiovascular and thermoregulatory effects of inhaled PM-associated transition metals: a potential interaction between nickel and vanadium sulfate. *Toxicological Sciences*, 64, 243-252.
- Carero, A.D.P., Hoet, P.H.M., Verschaeve, L., Schoeters, G. & Nemery, B. (2001) Genotoxic effects of carbon black particles, diesel exhaust particles, and urban air particulates and their extracts on a human alveolar epithelial cell line (A549) and a human monocytic cell line (THP-1) *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 37, 155-163.
- Cassee, F.R., Dormans, J.A.M.A., Van Loveren, H., Van Bree, L. & Rombout, P.J.A. (1997) Toxicity of Ambient Particulate Matter (PM10) I. Acute toxicity study in asthmatic mice following 3-day exposure to ultrafine and fine ammonium bisulfate, a model compound for secondary aerosol fraction of PM10

- Cassee, F.R., Dormans, J.A.M.A., Van Loveren, H., Van Bree, L. & Rombout, P.J.A. (1998a) Toxicity of ambient particulate matter II. Acute toxicity study in asthmatic mice following 3-day exposure to fine ammonium ferrosulfate, a model compound for secondary aerosol of PM10.
- Cassee, F.R., Dormans, J.A.M.A., Van Loveren, H., Van Bree, L. & Rombout, P.J.A. (1998b) Toxicity of ambient particulate matter III. Acute toxicity study in asthmatic mice following 3-day exposure to ultrafine and fine ammonium nitrate, a model compound for secondary aerosol fraction of PM10.
- Casto, B.C., Hatch, G.G., Huang, S.L., Lewtas, J., Nesnow, S. & Waters, M.D. (1981) Mutagenic and carcinogenic potency of extracts of diesel and related environmental emissions: In vitro mutagenesis and oncogenic transformation. *Environment International*, 5, 403-409.
- Chen, L.C. & Hwang, J.S. (2005) Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. IV. Characterization of acute and chronic effects of ambient air fine particulate matter exposures on heart-rate variability. *Inhalation Toxicology*, 17, 209-216.
- Chen, L.C. & Nadziejko, C. (2005) Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice. *Inhalation Toxicology*, 17, 217-224.
- Cheng, T.J., Hwang, J.S., Wang, P.Y., Tsai, C.F., Chen, C.Y., Lin, S.H. & Chan, C.C. (2003) Effects of concentrated ambient particles on heart rate and blood pressure in pulmonary hypertensive rats. *Environmental Health Perspectives*, 111, 147-150.
- Chescheir, G.M., Garrett, N.E., Shelburne, J.D., Huisingsh, J.L. & Waters, M.D. (1981) Mutagenic effects of environmental particulates in the CHO/HGPRT system. In *Short-Term Bioassays in the Analysis of Complex Environmental Mixtures II*, Waters, M.D., Sandhu, S.S., Huisingsh, J.L., Claxton, L. & Nesnow, S. (eds) pp. 337-350. Plenum Press: New York.
- Clarke, R.W., Catalano, P., Coull, B., Koutrakis, P., Krishna Murthy, G., Rice, T. & Godleski, J.J. (2000a) Age-related responses in rats to concentrated urban air particles (CAPs). *Inhalation Toxicology*, 12, 73-84.
- Clarke, R.W., Catalano, P.J., Koutrakis, P., Murthy, G.G., Sioutas, C., Paulauskis, J., Coull, B., Ferguson, S. & Godleski, J.J. (1999) Urban air particulate inhalation alters pulmonary function and induces pulmonary inflammation in a rodent model of chronic bronchitis. *Inhalation Toxicology*, 11, 637-656.
- Clarke, R.W., Coull, B., Reinisch, U., Catalano, P., Killingsworth, C.R., Koutrakis, P., Kavouras, I., Murthy, G.G., Lawrence, J., Lovett, E., Wolfson, J.M., Verrier, R.L. & Godleski, J.J. (2000b) Inhaled concentrated ambient particles are associated with hematologic and bronchoalveolar lavage changes in canines. *Environmental Health Perspectives*, 108, 1179-1187.
- Creason, J., Neas, L., Walsh, D., Williams, R., Sheldon, L., Liao, D. & Shy, C. (2001) Particulate matter and heart rate variability among elderly retirees: the Baltimore 1998 PM study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 11, 116-122.
- Crebelli, R., Conti, L., Crochi, B., Carere, A., Bertoli, C. & Del Giacomo, N. (1995) The effect of fuel composition on the mutagenicity of diesel engine exhaust. *Mutation Research*, 346, 167-172.

- Crebelli, R., Fuselli, S., Conti, G., Conti, L. & Carere, A. (1991) Mutagenicity spectra in bacterial strains of airborne and engine exhaust particulate extracts. *Mutation Research*, 261, 237-248.
- Curren, R.D., Kouri, R.E., Kim, C.M. & Schechtman, L.M. (1981) Mutagenic and carcinogenic potency of extracts from diesel related environmental emissions: Simultaneous morphological transformation and mutagenesis in BALB/c 3T3 cells. *Environment International*, 5, 411-415.
- Dasenbrock, C., Peters, L., Creutzenberg, O. & Heinrich, U. (1996) The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicology Letters*, 88, 15-21.
- Depass, L.R., Chen, K.C. & Peterson, L.G. (1982) Dermal carcinogenesis bioassays of diesel particulates and dichloromethane extract of diesel particulates in C3H mice. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 10, 321-327.
- Diaz-Sanchez, D., Dotson, A.R., Takenaka, H. & Saxon, A. (1994) Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *Journal of Clinical Investigation*, 94, 1417-1425.
- Diaz-Sanchez, D., Garcia, M.P., Wang, M., Jyrjala, M. & Saxon, A. (1999) Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104, 1183-1188.
- Diaz-Sanchez, D., Jyrjala, M., Ng, D., Nel, A. & Saxon, A. (2000a) In vivo nasal challenge with diesel exhaust particles enhances expression of the CC chemokines rantes, MIP-1alpha, and MCP-3 in humans. *Clinical Immunology*, 97, 140-145.
- Diaz-Sanchez, D., Penichet-Garcia, M. & Saxon, A. (2000b) Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106, 1140-1146.
- Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Casillas, A., Dotson, A.R. & Saxon, A. (1996) Enhanced nasal cytokine production in human beings after in vivo challenge with diesel exhaust particles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 98, 114-123.
- Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Fleming, J. & Saxon, A. (1997) Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *Journal of Immunology*, 158, 2406-2413.
- Dreher, K.L., Jaskot, R.H., Lehmann, J.R., Richards, J.H., McGee, J.K., Ghio, A.J. & Costa, D.L. (1997) Soluble transition metals mediate residual oil fly ash induced acute lung injury. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 50, 285-305.
- Driscoll, K.E., Deyo, L.C., Carter, J.M., Howard, B.W., Hassenbein, D.G. & Bertram, T.A. (1997) Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis*, 18, 423-430.
- Elder, A., Couderc, J.P., Gelein, R., Eberly, S., Cox, C., Xia, X., Zareba, W., Hopke, P., Watts, W., Kittelson, D., Frampton, M., Utell, M. & Oberdorster, G. (2007) Effects of on-road highway aerosol exposures on autonomic responses in aged, spontaneously hypertensive rats. *Inhalation Toxicology*, 19, 1-12.

- Elder, A., Gelein, R., Finkelstein, J., Phipps, R., Frampton, M., Utell, M., Kittelson, D.B., Watts, W.F., Hopke, P., Jeong, C.H., Kim, E., Liu, W., Zhao, W., Zhuo, L., Vincent, R., Kumarathasan, P. & Oberdorster, G. (2004) On-road exposure to highway aerosols. 2. Exposures of aged, compromised rats. *Inhalation Toxicology*, 16 Suppl 1, 41-53.
- Elder, A.C.P., Gelein, R., Finkelstein, J.N., Cox, C. & Oberdorster, G. (2000a) Endotoxin priming affects the lung response to ultrafine particles and ozone in young and old rats. *Inhalation Toxicology*, 12, 85-98.
- Elder, A.C.P., Gelein, R., Finkelstein, J.N., Cox, C. & Oberdorster, G. (2000b) Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhalation Toxicology*, 12, 227-246.
- Enya, T., Suzuki, H., Watanabe, T., Hirayama, T. & Hisamatsu, Y. (1997) 3-Nitrobenzanthrone, a Powerful Bacterial Mutagen and Suspected Human Carcinogen Found in Diesel Exhaust and Airborne Particulates. *Environ Sci Technol*, 31, 2772 - 2776.
- Fernandez, A., Wendt, J.O., Cenni, R., Young, R.S. & Witten, M.L. (2002) Resuspension of coal and coal/municipal sewage sludge combustion generated fine particles for inhalation health effects studies. *Science of the Total Environment*, 287, 265-274.
- Finch, G.L., Hobbs, C.H., Blair, L.F., Barr, E.B., Hahn, F.F., Jaramillo, R.J., Kubatko, J.E., March, T.H., White, R.K., Krone, J.R., Ménache, M.G., Nikula, K.J., Mauderly, J.L., Van Gerpen, J., Merceica, M.D., Zielinska, B., Stankowski, L., Burling, K. & Howell, S. (2002) Effects of subchronic inhalation exposure of rats to emissions from a diesel engine burning soybean oil-derived biodiesel fuel. *Inhalation Toxicology*, 14, 1017-1048.
- Fujieda, S., Diaz-Sanchez, D. & Saxon, A. (1998) Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces *In vivo* IgE isotype switching. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 19, 507-512.
- Fujimaki, H., Nohara, O., Ichinose, T., Watanabe, N. & Saito, S. (1994) IL-4 production in mediastinal lymph node cells in mice intratracheally instilled with diesel exhaust particulates and antigen. *Toxicology*, 92, 261-268.
- Fujimaki, H., Saneyoshi, K., Shiraishi, F., Imai, T. & Endo, T. (1997) Inhalation of diesel exhaust enhances antigen-specific IgE antibody production in mice. *Toxicology*, 116, 227-233.
- Gallagher, J., George, M., Kohan, M., Thompson, C., Shank, T. & Lewtas, J. (1993) Detection and comparison of DNA adducts after *in vitro* and *in vivo* diesel emission exposures. *Environmental Health Perspectives*, 99, 225-228.
- Gallagher, J., Heinrich, U., George, M., Hendee, L., Phillips, D.H. & Lewtas, J. (1994) Formation of DNA adducts in rat lung following chronic inhalation of diesel emissions, carbon black and titanium dioxide particles. *Carcinogenesis*, 15, 1291-1299.
- Gardner, S.Y., Lehmann, J.R. & Costa, D.L. (2000) Oil fly ash-induced elevation of plasma fibrinogen levels in rats. *Toxicological Sciences*, 56, 175-180.
- Gavett, S.H., Haykal-Coates, N., Copeland, L.B., Heinrich, J. & Gilmour, M.I. (2003) Metal composition of ambient PM_{2.5} influences severity of allergic airways disease in mice. *Environmental Health Perspectives*, 111, 1471-1477.

- Gavett, S.H., Madison, S.L., Dreher, K.L., Winsett, D.W., McGee, J.K. & Costa, D.L. (1997) Metal and sulfate composition of residual oil fly ash determines airway hyperreactivity and lung injury in rats. *Environmental Research*, 72, 162-172.
- Gerlofs-Nijland, M.E., Boere, A.J., Leseman, D.L., Dormans, J.A., Sandström, T., Salonen, R.O., van Bree, L. & Cassee, F.R. (2005) Effects of particulate matter on the pulmonary and vascular system: time course in spontaneously hypertensive rats. *Part Fibre Toxicol*, 2, 2.
- Ghio, A.J. & Devlin, R.B. (2001) Inflammatory lung injury after bronchial instillation of air pollution particles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 704-708.
- Ghio, A.J. & Huang, Y.C. (2004) Exposure to concentrated ambient particles (CAPs): a review. *Inhalation Toxicology*, 16, 53-59.
- Ghio, A.J., Kim, C. & Devlin, R.B. (2000) Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 981-988.
- Gilmour, M.I., O'Connor, S., Dick, C.A., Miller, C.A. & Linak, W.P. (2004) Differential pulmonary inflammation and in vitro cytotoxicity of size-fractionated fly ash particles from pulverized coal combustion. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 54, 286-295.
- Godleski, J.J., Verrier, R.L., Koutrakis, P., Catalano, P., Coull, B., Reinisch, U., Lovett, E.G., Lawrence, J., Murthy, G.G., Wolfson, J.M., Clarke, R.W., Nearing, B.D. & Killingsworth, C. (2000) Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-88; discussion 89-103.
- Goldsmith, C.A., Ning, Y., Qin, G., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G.G., Catalano, P.J. & Kobzik, L. (2002) Combined air pollution particle and ozone exposure increases airway responsiveness in mice. *Inhalation Toxicology*, 14, 325-347.
- Gong, H., Jr., Linn, W.S., Sioutas, C., Terrell, S.L., Clark, K.W., Anderson, K.R. & Terrell, L.L. (2003) Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient fine particles in Los Angeles. *Inhalation Toxicology*, 15, 305-325.
- Gordon, T., Nadziejko, C., Chen, L.C. & Schlesinger, R. (2000) Effects of concentrated ambient particles in rats and hamsters: an exploratory study. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-34; discussion 35-42.
- Gordon, T., Nadziejko, C., Schlesinger, R. & Chen, L.C. (1998) Pulmonary and cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats. *Toxicology Letters*, 96-97, 285-288.
- Granville, C.A., Hanley, N.M., Mumford, J.L. & DeMarini, D.M. (2003) Mutation spectra of smoky coal combustion emissions in *Salmonella* reflect the TP53 and KRAS mutations in lung tumors from smoky coal-exposed individuals. *Mutation Research*, 525, 77-83.
- Grimmer, G., Brune, H., Dettbarn, G., Jacob, J., Misfeld, J., Mohr, U., Naujack, K.-W., Timm, J. & Wenzel-Hartung, R. (1991) Relevance of polycyclic aromatic hydrocarbons as environmental carcinogens. *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 339, 792-795.

- Grimmer, G., Brune, H., Deutsch-Wenzel, R., Dettbarn, G., Jacob, J., Naujack, K.W., Mohr, U. & Ernst, H. (1987) Contribution of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-derivatives to the carcinogenic impact of diesel engine exhaust condensate evaluated by implantation into the lungs of rats. *Cancer Letters*, 37, 173-180.
- Gurgueira, S.A., Lawrence, J., Coull, B., Murthy, G.G. & Gonzalez-Flecha, B. (2002) Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environmental Health Perspectives*, 110, 749-755.
- Hahon, N., Booth, J.A., Green, F. & Lewis, T.R. (1985) Influenza virus infection in mice after exposure to coal dust and diesel engine emissions. *Environmental Research*, 37, 44-60.
- Hamada, K., Goldsmith, C.A., Goldman, A. & Kobzik, L. (2000) Resistance of very young mice to inhaled allergen sensitization is overcome by coexposure to an air-pollutant aerosol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161, 1285-1293.
- Hamada, K., Goldsmith, C.A. & Kobzik, L. (1999) Increased airway hyperresponsiveness and inflammation in a juvenile mouse model of asthma exposed to air-pollutant aerosol. *J Toxicol Environ Health A*, 58, 129-143.
- Hamers, T.V.S., M. D.; Felzel, E. C.; Murk, A. J.; Koeman, J. H. . (2000) The application of reporter gene assays for the determination of the toxic potency of diffuse air pollution. . *Science of the Total Environment*, 262.
- Hannigan, M.P., Cass, G.R., Penman, B.W., Crespi, C.L., Lafleur, A.L., Busby, W.F., Jr. & Thilly, W.G. (1997) Human cell mutagens in Los Angeles air. *Environ Sci Technol*, 31, 438-447.
- Hannigan, M.P., Cass, G.R., Penman, B.W., Crespi, C.L., Lafleur, A.L., Busby, W.F., Jr., Thilly, W.G. & Simoneit, B.R.T. (1998) Bioassay-directed chemical analysis of Los Angeles airborne particulate matter using a human cell mutagenicity assay. *Environ Sci Technol*, 32, 3502-3514.
- Harder, S.D., Soukup, J.M., Ghio, A.J., Devlin, R.B. & Becker, S. (2001) Inhalation of PM_{2.5} does not modulate host defense or immune parameters in blood or lung of normal human subjects. *Environmental Health Perspectives*, 109 Suppl 4, 599-604.
- Harkema, J.R., Keeler, G., Wagner, J., Morishita, M., Timm, E., Hotchkiss, J., Marsik, F., Dvonch, T., Kaminski, N. & Barr, E. (2004) Effects of concentrated ambient particles on normal and hypersecretory airways in rats. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-68; discussion 69-79.
- Harrod, K.S., Jaramillo, R.J., Berger, J.A., Gigliotti, A.P., Seilkop, S.K. & Reed, M.D. (2005) Inhaled diesel engine emissions reduce bacterial clearance and exacerbate lung disease to *Pseudomonas aeruginosa* infection in vivo. *Toxicological Sciences*, 83, 155-165.
- Hasegawa, M.M., Nishi, Y., Tsuda, H., Inui, N. & Morimoto, K. (1988) Effects of diesel exhaust particles on chromosome aberration, sister chromatid exchange and morphological transformation in cultured mammalian cells. *Cancer Letters*, 42, 61-66.

- Hashimoto, K., Ishii, Y., Uchida, Y., Kimura, T., Masuyama, K., Morishima, Y., Hirano, K., Nomura, A., Sakamoto, T., Takano, H., Sagai, M. & Sekizawa, K. (2001) Exposure to diesel exhaust exacerbates allergen-induced airway responses in guinea pigs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 1957-1963.
- Hauser, R., Rice, T.M., Krishna Murthy, G.G., Wand, M.P., Lewis, D., Bledsoe, T. & Paulauskis, J. (2003) The upper airway response to pollen is enhanced by exposure to combustion particulates: a pilot human experimental challenge study. *Environmental Health Perspectives*, 111, 472-477.
- Heinrich, U., Dungworth, D.L., Pott, F. & et al. (1994) The carcinogenic effects of carbon black particles and tar-pitch condensation aerosol after inhalation exposure of rats. *Annals of Occupational Hygiene*, 48 351-356.
- Heinrich, U., Fuhst, R., Dasenbrock, C. & et al. (1992) Long term inhalation exposure of rats and mice to diesel exhaust, carbon black and titanium dioxide. In *The Ninth Health Effects Institute Annual Conference Program Monterey, C.A.* (ed): Cambridge.
- Heinrich, U., Mohr, U., Fuhst, R. & Brockmeyer, C. (1989) Investigation of a potential cotumorogenic effect of the dioxides of nitrogen and sulfur, and of diesel-engine exhaust, on the respiratory tract of Syrian golden hamsters. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-27.
- Heinrich, U., Muhle, H., Takenaka, S., Ernst, H., Fuhst, R., Mohr, U., Pott, F. & Stöber, W. (1986a) Chronic effects on the respiratory tract of hamsters, mice and rats after long-term inhalation of high concentrations of filtered and unfiltered diesel engine emissions. *Journal of Applied Toxicology*, 6, 383-395.
- Heinrich, U., Peters, L., Funcke, W., Pott, F., Mohr, U. & Stöber, W. (1982) Investigation of toxic and carcinogenic effects of diesel exhaust in long-term inhalation exposure of rodents. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 10, 225-242.
- Heinrich, U., Pott, F., Mohr, U. & Stöber, W. (1985) Experimental methods for the detection of the carcinogenicity and/or cocarcinogenicity of inhaled polycyclic-aromatic-hydrocarbon-containing emissions. *Carcinogenesis; A Comprehensive Survey*, 8, 131-146.
- Heinrich, U., Pott, F. & Rittinghausen, S. (1986b) Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long-term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolyzed pitch or diesel engine exhaust. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 441-457.
- Heinrich, U., R. Fuhst, Rittinghausen, S., Creutzenberg, O., Bellmann, B., Koch, W. & Levsen, K. (1995) Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhalation Toxicology*, 7, 533-556.
- Heussen, G.A.H., Bouman, H.G.M., Roggeband, R., Baan, R.A., Alink, G.M. & :. (1994) ³²P-postlabelling analysis of DNA adducts in white blood cells of humans exposed to residential wood combustion particulate matter. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 23, 121-127.
- Hiramatsu, K., Saito, Y., Sakakibara, K., Azuma, A., Takizawa, H. & Sugawara, I. (2005) The effects of inhalation of diesel exhaust on murine mycobacterial infection. *Experimental Lung Research*, 31, 405-415.

- Holgate, S.T., Devlin, R.B., Wilson, S.J. & Frew, A.J. (2003a) Health effects of acute exposure to air pollution. Part II: Healthy subjects exposed to concentrated ambient particles. Research Report / Health Effects Institute, 31-50; discussion 51-67.
- Holgate, S.T., Sandstrom, T., Frew, A.J., Stenfors, N., Nordenhäll, C., Salvi, S., Blomberg, A., Helleday, R. & Soderberg, M. (2003b) Health effects of acute exposure to air pollution. Part I: Healthy and asthmatic subjects exposed to diesel exhaust. Research Report / Health Effects Institute, 1-30; discussion 51-67.
- Holguin, F., Tellez-Rojo, M.M., Hernandez, M., Cortez, M., Chow, J.C., Watson, J.G., Mannino, D. & Romieu, I. (2003) Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City. *Epidemiology*, 14, 521-527.
- Hornberg, C., Maciuleviciute, L. & Seemayer, N.H. (1996) Sister chromatid exchanges in rodent tracheal epithelium exposed in vitro to environmental pollutants. *Toxicology Letters*, 88, 45-53.
- Hornberg, C., Maciuleviciute, L., Seemayer, N.H. & Kainka, E. (1998) Induction of sister chromatid exchanges (SCE) in human tracheal epithelial cells by the fractions PM-10 and PM-2.5 of airborne particulates. *Toxicology Letters*, 96-97, 215-220.
- Houk, V.S., Early, G. & Claxton, L.D. (1991) Use of the spiral Salmonella assay to detect the mutagenicity of complex environmental mixtures. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 17, 112-121.
- Huang, Y.C., Ghio, A.J., Stonehuerner, J., McGee, J., Carter, J.D., Grambow, S.C. & Devlin, R.B. (2003) The role of soluble components in ambient fine particles-induced changes in human lungs and blood. *Inhalation Toxicology*, 15, 327-342.
- Hwang, J.S., Nadziejko, C. & Chen, L.C. (2005) Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. III. Acute and chronic effects of CAPs on heart rate, heart-rate fluctuation, and body temperature. *Inhalation Toxicology*, 17, 199-207.
- Ichinose, T., Takano, H., Miyabara, Y. & Sagai, M. (1998) Long-term exposure to diesel exhaust enhances antigen-induced eosinophilic inflammation and epithelial damage in the murine airway. *Toxicological Sciences*, 44, 70-79.
- Ichinose, T., Takano, H., Miyabara, Y., Yanagisawa, R. & Sagai, M. (1997a) Murine strain differences in allergic airway inflammation and immunoglobulin production by a combination of antigen and diesel exhaust particles. *Toxicology*, 122, 183-192.
- Ichinose, T., Takano, H., Sadakane, K., Yanagisawa, R., Yoshikawa, T., Sagai, M. & Shibamoto, T. (2004) Mouse strain differences in eosinophilic airway inflammation caused by intratracheal instillation of mite allergen and diesel exhaust particles. *Journal of Applied Toxicology*, 24, 69-76.
- Ichinose, T., Yajima, Y., Nagashima, M., Takenoshita, S., Nagamachi, Y. & Sagai, M. (1997b) Lung carcinogenesis and formation of 8-hydroxy-deoxyguanosine in mice by diesel exhaust particles. *Carcinogenesis*, 18, 185-192.
- Ichinose, T., Yamanushi, T., Seto, H. & Sagai, M. (1997c) Oxygen radicals in lung carcinogenesis accompanying phagocytosis of diesel exhaust particles. *International Journal of Oncology*, 11, 571-575.

- Ishinishi, N., Kuwabara, N., Nagase, S., Suzuki, T., Ishiwata, S. & Kohno, T. (1986) Long-term inhalation studies on effects of exhaust from heavy and light duty diesel engines on F344 rats. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 329-348.
- Iwado, H., Koyano, M., Goto, S., Kira, S. & Hayatsu, H. (1994) Ubiquitous presence of mutagenic and antimutagenic components in air-borne particulates of two Japanese cities. *Mutation Research*, 322, 329-339.
- Iwai, K., Adachi, S., Takahashi, M., Moller, L., Udagawa, T., Mizuno, S. & Sugawara, I. (2000) Early oxidative DNA damages and late development of lung cancer in diesel exhaust-exposed rats. *Environmental Research*, 84, 255-264.
- Iwai, K., Higuchi, K., Udagawa, T., Ohtomo, K. & Kawabata, Y. (1997) Lung tumor induced by long-term inhalation or intratracheal instillation of diesel exhaust particles. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 49, 393-401.
- Kang, Y.J., Li, Y., Zhou, Z., Roberts, A.M., Cai, L., Myers, S.R., Wang, L. & Schuchke, D.A. (2002) Elevation of serum endothelins and cardiotoxicity induced by particulate matter (PM_{2.5}) in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol*, 2, 253-261.
- Kaplan, H.L., MacKenzie, W.F., Springer, K.J., Schreck, R.M. & Vostal, J.J. (1982) A subchronic study of the effects of exposure of three species of rodents to diesel exhaust. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 10, 161-182.
- Karagianes, M.T., Palmer, R.F. & Busch, R.H. (1981) Effects of inhaled diesel emissions and coal dust in rats. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 42, 382-391.
- Kawabata, Y., Iwai, K., Udagawa, T., Tukagoshi, K. & Higuchi, K. (1986) Effects of diesel soot on unscheduled DNA synthesis of tracheal epithelium and lung tumor formation. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 213-222.
- Kawabata, Y., Udagawa, T., Higuchi, K. & et al. (1994) Early one year exposure to diesel engine exhaust causes lung tumors. In *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, Mohr, U., Dungworth, D.L., Mauderly, J.L. & Oberdorster, G. (eds). International Life Sciences Institute Press: Washington, DC.
- Keane, M.J., Xing, S.G., Harrison, J.C., Ong, T. & Wallace, W.E. (1991) Genotoxicity of diesel-exhaust particles dispersed in simulated pulmonary surfactant. *Mutation Research*, 260, 233-238.
- Kim Oanh, N.T., Nghiem le, H. & Phyu, Y.L. (2002) Emission of polycyclic aromatic hydrocarbons, toxicity, and mutagenicity from domestic cooking using sawdust briquettes, wood, and kerosene. *Environ Sci Technol*, 36, 833-839.
- Kleinman, M. & Phalen, R. (2006) Toxicological interactions in the respiratory system after inhalation of ozone and sulfuric acid aerosol mixtures. *Inhalation Toxicology*, 18, 295-303.
- Kleinman, M.T., Hamade, A., Meacher, D., Oldham, M., Sioutas, C., Chakrabarti, B., Stram, D., Froines, J.R. & Cho, A.K. (2005) Inhalation of concentrated ambient particulate matter near a heavily trafficked road stimulates antigen-induced airway responses in mice. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 55, 1277-1288.

- Kleinman, M.T., Hyde, D.M., Bufalino, C., Basbaum, C., Bhalla, D.K. & Mautz, W.J. (2003) Toxicity of chemical components of fine particles inhaled by aged rats: effects of concentration. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 53, 1080-1087.
- Kobayashi, T. & Ito, T. (1995) Diesel exhaust particulates induce nasal mucosal hyperresponsiveness to inhaled histamine aerosol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27, 195-202.
- Kobzik, L., Goldsmith, C.A., Ning, Y.Y., Qin, G., Morgan, B., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G.G. & Catalano, P.J. (2001) Effects of combined ozone and air pollution particle exposure in mice. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-29; discussion 31-28.
- Kodavanti, U.P., Hauser, R., Christiani, D.C., Meng, Z.H., McGee, J., Ledbetter, A., Richards, J. & Costa, D.L. (1998) Pulmonary responses to oil fly ash particles in the rat differ by virtue of their specific soluble metals. *Toxicological Sciences*, 43, 204-212.
- Kodavanti, U.P., Jackson, M.C., Ledbetter, A.D., Richards, J.R., Gardner, S.Y., Watkinson, W.P., Campen, M.J. & Costa, D.L. (1999) Lung injury from intratracheal and inhalation exposures to residual oil fly ash in a rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Toxicol Environ Health A*, 57, 543-563.
- Kodavanti, U.P., Jaskot, R.H., Costa, D.L. & Dreher, K.L. (1997) Pulmonary proinflammatory gene induction following acute exposure to residual oil fly ash: roles of particle-associated metals. *Inhalation Toxicology*, 9, 679-701.
- Kodavanti, U.P., Mebane, R., Ledbetter, A., Krantz, T., McGee, J., Jackson, M.C., Walsh, L., Hilliard, H., Chen, B.Y., Richards, J. & Costa, D.L. (2000a) Variable pulmonary responses from exposure to concentrated ambient air particles in a rat model of bronchitis. *Toxicological Sciences*, 54, 441-451.
- Kodavanti, U.P., Moyer, C.F., Ledbetter, A.D., Schladweiler, M.C., Costa, D.L., Hauser, R., Christiani, D.C. & Nyska, A. (2003) Inhaled environmental combustion particles cause myocardial injury in the Wistar Kyoto rat. *Toxicological Sciences*, 71, 237-245.
- Kodavanti, U.P., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D., Hauser, R., Christiani, D.C., McGee, J., Richards, J.R. & Costa, D.L. (2002) Temporal association between pulmonary and systemic effects of particulate matter in healthy and cardiovascular compromised rats. *J Toxicol Environ Health A*, 65, 1545-1569.
- Kodavanti, U.P., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D., Watkinson, W.P., Campen, M.J., Winsett, D.W., Richards, J.R., Crissman, K.M., Hatch, G.E. & Costa, D.L. (2000b) The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 164, 250-263.
- Koike, E. & Kobayashi, T. (2006) Chemical and biological oxidative effects of carbon black nanoparticles. *Chemosphere*, 65.
- Kotin, P., Falk, H.L. & Thomas, M. (1955) Aromatic hydrocarbons. III. Presence in the particulate phase of diesel-engine exhausts and the carcinogenicity of exhaust extracts. *AMA Arch Ind Health*, 11, 113-120.

- Kunitake, E., Shimamura, K., Katayama, H., Takemoto, K., Yamamoto, A., Hisanaga, A., Ohya, S. & Ishinishi, N. (1986) Studies concerning carcinogenesis of diesel particulate extracts following intratracheal instillation, subcutaneous injection, or skin application. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 235-252.
- Kuschner, W.G., D'Alessandro, A., Wong, H. & Blanc, P.D. (1997) Early pulmonary cytokine responses to zinc oxide fume inhalation. *Environmental Research*, 75, 7-11.
- Löfroth, G. (1981) Comparison of the mutagenic activity in carbon particulate matter and in diesel and gasoline engine exhaust. In *Short-term bioassays in the analysis of complex environmental mixtures II: proceedings of the second symposium on the application of short-term bioassays in the fractionation and analysis of complex environmental mixtures*, Waters, M.D., Sandhu, S.S., Huisin, J.L., Claxton, L. & Nesnow, S. (eds) pp. 319-336: Williamsburg, VA. New York, NY: Plenum Press (Hollaender, A.; Welch, B. L.; Probst, R. F., eds. *Environmental science research series: v. 22*).
- Löfroth, G., Lazaridis, G. & Rudling, L. (1986) Mutagenicity assay of emission extracts from wood stoves: comparison with other emission parameters. *Science of the Total Environment*, 58, 199-208.
- Løvik, M., Hogseth, A.K., Gaarder, P.I., Hagemann, R. & Eide, I. (1997) Diesel exhaust particles and carbon black have adjuvant activity on the local lymph node response and systemic IgE production to ovalbumin. *Toxicology*, 121, 165-178.
- Lambert, A.L., Dong, W., Selgrade, M.K. & Gilmour, M.I. (2000) Enhanced allergic sensitization by residual oil fly ash particles is mediated by soluble metal constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 165, 84-93.
- Lambert, A.L., Trasti, F.S., Mangum, J.B. & Everitt, J.I. (2003) Effect of preexposure to ultrafine carbon black on respiratory syncytial virus infection in mice. *Toxicological Sciences*, 72, 331-338.
- Laurie, R.D. & Boyes, W.K. (1980) Neurophysiological alterations due to diesel exhaust exposure during the neonatal life of the rat. In *Health effects of diesel engine emissions : proceedings of International Symposium on the Health Effects of Diesel Engine Emissions, December 1979*, E. Pepelko, W., M. Danner, R. & A. Clarke, N. (eds). U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory: Cincinnati, Ohio.
- Laurie, R.D., Lewkowski, J.P., Cooper, G.P. & et al. (1978) Effects of diesel exhaust on behavior of the rat. In *71st annual meeting of the Air Pollution Control Association*. Air Pollution Control Association, Pittsburgh, PA: Houston, TX.
- Lay, J.C., Bennett, W.D., Ghio, A.J., Bromberg, P.A., Costa, D.L., Kim, C.S., Koren, H.S. & Devlin, R.B. (1999) Cellular and biochemical response of the human lung after intrapulmonary instillation of ferric oxide particles. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 20, 631-642.
- Lee, I.P., Suzuki, K., Lee, S.D. & Dixon, R.L. (1980) Aryl hydrocarbon hydroxylase induction in rat lung, liver, and male reproductive organs following inhalation exposure to diesel emission. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 52, 181-184.

- Lei, Y.C., Chan, C.C., Wang, P.Y., Lee, C.T. & Cheng, T.J. (2004a) Effects of Asian dust event particles on inflammation markers in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in pulmonary hypertensive rats. *Environmental Research*, 95, 71-76.
- Lei, Y.C., Chen, M.C., Chan, C.C., Wang, P.Y., Lee, C.T. & Cheng, T.J. (2004b) Effects of concentrated ambient particles on airway responsiveness and pulmonary inflammation in pulmonary hypertensive rats. *Inhalation Toxicology*, 16, 785-792.
- Lewtas, J. (1983) Evaluation of the mutagenicity and carcinogenicity of motor vehicle emissions in short-term bioassays. *Environmental Health Perspectives*, 47, 141-152.
- Li, A.P., Royer, R.E., Brooks, A.L. & McClellan, R.O. (1982) Cytotoxicity of diesel exhaust particle extract--a comparison among five diesel passenger cars of different manufactures. *Toxicology*, 24, 1-8.
- Li, X.Y., Gilmour, P.S., Donaldson, K. & MacNee, W. (1996) Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM10) in vivo and in vitro. *Thorax*, 51, 1216-1222.
- Li, X.Y., Gilmour, P.S., Donaldson, K. & MacNee, W. (1997) In vivo and in vitro proinflammatory effects of particulate air pollution (PM10). *Environmental Health Perspectives*, 105 Suppl 5, 1279-1283.
- Liao, D., Creason, J., Shy, C., Williams, R., Watts, R. & Zweidinger, R. (1999) Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environmental Health Perspectives*, 107, 521-525.
- Liao, D., Duan, Y., Whitsel, E.A., Zheng, Z.J., Heiss, G., Chinchilli, V.M. & Lin, H.M. (2004) Association of higher levels of ambient criteria pollutants with impaired cardiac autonomic control: a population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 159, 768-777.
- Lim, H.B., Ichinose, T., Miyabara, Y., Takano, H., Kumagai, Y., Shimojyo, N., Devalia, J.L. & Sagai, M. (1998) Involvement of superoxide and nitric oxide on airway inflammation and hyperresponsiveness induced by diesel exhaust particles in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 25, 635-644.
- Lippmann, M., Gordon, T. & Chen, L.C. (2005a) Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. I. Introduction, objectives, and experimental plan. *Inhalation Toxicology*, 17, 177-187.
- Lippmann, M., Gordon, T. & Chen, L.C. (2005b) Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles in mice. IX. Integral assessment and human health implications of subchronic exposures of mice to CAPs. *Inhalation Toxicology*, 17, 255-261.
- Liu, S.H., Wang, J.H., Chuu, J.J. & Lin-Shiau, S.Y. (2002) Alterations of motor nerve functions in animals exposed to motorcycle exhaust. *J Toxicol Environ Health A*, 65, 803-812.
- Madden, M.C., Richards, J.H., Dailey, L.A., Hatch, G.E. & Ghio, A.J. (2000) Effect of ozone on diesel exhaust particle toxicity in rat lung. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 168, 140-148.
- Madden, M.C., Thomas, M.J. & Ghio, A.J. (1999) Acetaldehyde (CH₃CHO) production in rodent lung after exposure to metal-rich particles. *Free Radical Biology and Medicine*, 26, 1569-1577.

- Mauderly, J.L., Banas, D.A., Griffith, W.C., Hahn, F.F., Henderson, R.F. & McClellan, R.O. (1996) Diesel exhaust is not a pulmonary carcinogen in CD-1 mice exposed under conditions carcinogenic to F344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30, 233-242.
- Mauderly, J.L., Jones, R.K., Griffith, W.C., Henderson, R.F. & McClellan, R.O. (1987) Diesel exhaust is a pulmonary carcinogen in rats exposed chronically by inhalation. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9, 208-221.
- Mauderly, J.L., Jones, R.K., McClellan, R.O., Henderson, R.F. & Griffith, W.C. (1986) Carcinogenicity of diesel exhaust inhaled chronically by rats. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 397-409.
- Mitchell, A.D., Evans, E.L., Jotz, M.M., Riccio, E.S., Mortelmans, K.E. & Simmon, V.F. (1981) Mutagenic and carcinogenic potency of extracts of diesel and related environmental emissions: In vitro mutagenesis and DNA damage. *Environment International*, 5, 393-401.
- Miyabara, Y., Ichinose, T., Takano, H. & Sagai, M. (1998a) Diesel exhaust inhalation enhances airway hyperresponsiveness in mice. *International Archives of Allergy and Immunology*, 116, 124-131.
- Miyabara, Y., Takano, H., Ichinose, T., Lim, H.B. & Sagai, M. (1998b) Diesel exhaust enhances allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157, 1138-1144.
- Miyabara, Y., Yanagisawa, R., Shimojo, N., Takano, H., Lim, H.B., Ichinose, T. & Sagai, M. (1998c) Murine strain differences in airway inflammation caused by diesel exhaust particles. *European Respiratory Journal*, 11, 291-298.
- Mohr, U. & Riebe-Imre, M. (1992) Tests on the in vitro transformation of epithelial cells of the respiratory tract by automotive exhaust gases. In *Effects of diesel engine exhausts on health* pp. 31-38. GSF Research Centre for Environment and Health Inc.: Munich.
- Molhave, L., Kjaergaard, S.K., Sigsgaard, T. & Lebowitz, M. (2005) Interaction between ozone and airborne particulate matter in office air. *Indoor Air*, 15, 383-392.
- Molinelli, A.R., Madden, M.C., McGee, J.K., Stonehuerner, J.G. & Ghio, A.J. (2002) Effect of metal removal on the toxicity of airborne particulate matter from the Utah Valley. *Inhalation Toxicology*, 14, 1069-1086.
- Monteiller, C., Tran, L., MacNee, W., Faux, S., Jones, A., Miller, B. & Donaldson, K. (2007) The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: the role of surface area. *Occupational and Environmental Medicine*, 64, 609-615.
- Moyer, C.F., Kodavanti, U.P., Haseman, J.K., Costa, D.L. & Nyska, A. (2002) Systemic vascular disease in male B6C3F1 mice exposed to particulate matter by inhalation: studies conducted by the National Toxicology Program. *Toxicologic Pathology*, 30, 427-434.
- Muggenburg, B.A., Barr, E.B., Cheng, Y.S., Seagrave, J.C., Tilley, L.P. & Mauderly, J.L. (2000) Effect of inhaled residual oil fly ash on the electrocardiogram of dogs. *Inhalation Toxicology*, 12 Suppl 4, 189-208.
- Muggenburg, B.A., Benson, J.M., Barr, E.B., Kubatko, J. & Tilley, L.P. (2003) Short-term inhalation of particulate transition metals has little effect on the electrocardiograms of dogs having preexisting cardiac abnormalities. *Inhalation Toxicology*, 15, 357-371.

- Muranaka, M., Suzuki, S., Koizumi, K., Takafuji, S., Miyamoto, T., Ikemori, R. & Tokiwa, H. (1986) Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77, 616-623.
- Nadziejko, C., Fang, K., Nadziejko, E., Narciso, S.P., Zhong, M. & Chen, L.C. (2002) Immediate effects of particulate air pollutants on heart rate and respiratory rate in hypertensive rats. *Cardiovasc Toxicol*, 2, 245-252.
- Nadziejko, C., Fang, K., Narciso, S., Zhong, M., Su, W.C., Gordon, T., Nádas, A. & Chen, L.C. (2004) Effect of particulate and gaseous pollutants on spontaneous arrhythmias in aged rats. *Inhalation Toxicology*, 16, 373-380.
- Nesnow, S., Triplett, L.L. & Slaga, T.J. (1983) Mouse skin tumor initiation-promotion and complete carcinogenesis bioassays: mechanisms and biological activities of emission samples. *Environmental Health Perspectives*, 47, 255-268.
- Nightingale, J.A., Maggs, R., Cullinan, P., Donnelly, L.E., Rogers, D.F., Kinnersley, R., Chung, K.F., Barnes, P.J., Ashmore, M. & Newman-Taylor, A. (2000) Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 161-166.
- Nikula, K.J., Snipes, M.B., Barr, E.B., Griffith, W.C., Henderson, R.F. & Mauderly, J.L. (1995) Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 25, 80-94.
- Nordenhäll, C., Pourazar, J., Blomberg, A., Levin, J.O., Sandstrom, T. & Adelroth, E. (2000) Airway inflammation following exposure to diesel exhaust: a study of time kinetics using induced sputum. *European Respiratory Journal*, 15, 1046-1051.
- Nordenhäll, C., Pourazar, J., Ledin, M.C., Levin, J.O., Sandstrom, T. & Adelroth, E. (2001) Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *European Respiratory Journal*, 17, 909-915.
- Oberdörster, G. (1996) Significance of particle parameters in the evaluation of exposure-dose-response relationships of inhaled particles. *Inhalation Toxicology*, 8 Suppl, 73-89.
- Oberdörster, G., Finkelstein, J.N., Johnston, C., Gelein, R., Cox, C., Baggs, R. & Elder, A.C. (2000) Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-74; disc 75-86.
- Oberdörster, G. & Yu, C.P. (1990) The carcinogenic potential of inhaled diesel exhaust: a particle effect? *Journal of Aerosol Science*, Volume 21, S397-S401.
- Ohsawa, M., OCHI, T., HAYASHI, H. . (1983) Mutagenicity in *Salmonella typhimurium* mutants of serum extracts from airborne particulates. *Mutation Research*, 116, 83-90
- Ohta, K., Yamashita, N., Tajima, M., Miyasaka, T., Nakano, J., Nakajima, M., Ishii, A., Horiuchi, T., Mano, K. & Miyamoto, T. (1999) Diesel exhaust particulate induces airway hyperresponsiveness in a murine model: essential role of GM-CSF. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104, 1024-1030.
- Ohyama, K., Ito, T. & Kanisawa, M. (1999) The roles of diesel exhaust particle extracts and the promotive effects of NO₂ and/or SO₂ exposure on rat lung tumorigenesis. *Cancer Letters*, 139, 189-197.

- Ohyama, K., Taguchi, K. & T.Suzuki. (1998) Adjuvant activity of diesel exhaust particles in production of specific antibodies to fungi allergen in mice. 東京都立衛生研究所研究年報, 49, 232-236.
- Orthoefer, J.G., Moore, W., Kraemer, D., Truman, F., Crocker, W. & Yang, Y.Y. (1981) Carcinogenicity of diesel exhaust as tested in strain a mice. *Environment International*, 5, 461-471.
- Park, S.K., O'Neill, M.S., Vokonas, P.S., Sparrow, D. & Schwartz, J. (2005) Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environmental Health Perspectives*, 113, 304-309.
- Pepelko, W.E. & Peirano, W.B. (1983) Health effects of exposure to diesel engine emissions: a summary of animal studies conducted by the U.S. Environmental Protection Agency's Health Effects Research Laboratories at Cincinnati, Ohio. *J Am Coll Toxicol*, 2, 253-306.
- Pereira, M.A., Sabharwal, P.S., Gordon, L. & Wyrobek, A.J. (1981) The effect of diesel exhaust on sperm-shape abnormalities in mice. *Environment International*, 5, 459-460.
- Petrovic, S., Urch, B., Brook, J., Datema, J., Purdham, J., Liu, L., Lukic, Z., Zimmerman, B., Tofler, G., Downar, E., Corey, P., Tarlo, S., Broder, I., Dales, R. & Silverman, F. (2000) Cardiorespiratory effects of concentrated ambient PM_{2.5}: A pilot study using controlled human exposures. *Inhalation Toxicology*, 12, 173-188
- Pohjola, S.K., Lappi, M., Honkanen, M. & Savela, K. (2003) Comparison of mutagenicity and calf thymus DNA adducts formed by the particulate and semivolatile fractions of vehicle exhausts. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 42, 26-36.
- Pott, F. & Roller, M. (1994) Relevance of non-physiologic exposure routes for carcinogenicity studies of solid particles. In *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, Mohr, U., Dungworth, D.L., Mauderly, J.L. & Oberdorster, G. (eds) pp. 109-125. International Life Sciences Institute Press: Washington, DC.
- Pourazar, J., Mudway, I.S., Samet, J.M., Helleday, R., Blomberg, A., Wilson, S.J., Frew, A.J., Kelly, F.J. & Sandstrom, T. (2005) Diesel exhaust activates redox-sensitive transcription factors and kinases in human airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 289, L724-730.
- Putnam, K.P., Bombick, D.W., Avalos, J.T. & Doolittle, D.J. (1999) Comparison of the cytotoxic and mutagenic potential of liquid smoke food flavourings, cigarette smoke condensate and wood smoke condensate. *Food and Chemical Toxicology*, 37, 1113-1118.
- Quinto, I. & de Marinis, E. (1984) Sperm abnormalities in mice exposed to diesel particulate. *Mutation Research*, 130, 242.
- Rannug, U., Sundvall, A., Westerholm, R., Alsberg, T. & Stenberg, U. (1983) Some aspects of mutagenicity testing of the particulate phase and the gas phase of diluted and undiluted automobile exhaust. . In *Short-term bioassays in the analysis of complex environmental mixtures III* Waters, M.D., Sandhu, S.S., Lewtas, J., Claxton, L., Chernoff, N. & Newnow, S. (eds). New York, NY: Plenum Press; (Environmental science research: v. 27).

- Rasmussen, R.E. (1990) Effect of fuel properties on mutagenic activity in extracts of heavy-duty diesel exhaust particulate. *J Air Waste Manage Assoc*, 40, 1391-1396.
- Rhoden, C.R., Lawrence, J., Godleski, J.J. & Gonzalez-Flecha, B. (2004) N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicological Sciences*, 79, 296-303.
- Rhoden, C.R., Wellenius, G.A., Ghelfi, E., Lawrence, J. & Gonzalez-Flecha, B. (2005) PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1725, 305-313.
- Rivero, D.H., Soares, S.R., Lorenzi-Filho, G., Saiki, M., Godleski, J.J., Antonangelo, L., Dolhnikoff, M. & Saldiva, P.H. (2005) Acute cardiopulmonary alterations induced by fine particulate matter of Sao Paulo, Brazil. *Toxicological Sciences*, 85, 898-905.
- Rudell, B., Blomberg, A., Helleday, R., Ledin, M.C., Lundback, B., Stjernberg, N., Horstedt, P. & Sandstrom, T. (1999) Bronchoalveolar inflammation after exposure to diesel exhaust: comparison between unfiltered and particle trap filtered exhaust. *Occupational and Environmental Medicine*, 56, 527-534.
- Rudell, B., Ledin, M.C., Hammarstrom, U., Stjernberg, N., Lundback, B. & Sandstrom, T. (1996) Effects on symptoms and lung function in humans experimentally exposed to diesel exhaust. *Occupational and Environmental Medicine*, 53, 658-662.
- Rudell, B., Sandström, T., Stjernberg, N. & Kolmodin-Hedman, B. (1990) Controlled diesel exhaust exposure in an exposure chamber: pulmonary effects investigated with bronchoalveolar lavage *Journal of Aerosol Science*, 21, S411-S414
- Sagai, M., Furuyama, A. & Ichinose, T. (1996) Biological effects of diesel exhaust particles (DEP). III. Pathogenesis of asthma like symptoms in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 21, 199-209.
- Sagai, M., Saito, H., Ichinose, T., Kodama, M. & Mori, Y. (1993) Biological effects of diesel exhaust particles. I. In vitro production of superoxide and in vivo toxicity in mouse. *Free Radical Biology and Medicine*, 14, 37-47.
- Saito, Y., Azuma, A., Kudo, S., Takizawa, H. & Sugawara, I. (2002) Long-term inhalation of diesel exhaust affects cytokine expression in murine lung tissues: comparison between low- and high-dose diesel exhaust exposure. *Experimental Lung Research*, 28, 493-506.
- Saldiva, P.H., Clarke, R.W., Coull, B.A., Stearns, R.C., Lawrence, J., Murthy, G.G., Diaz, E., Koutrakis, P., Suh, H., Tsuda, A. & Godleski, J.J. (2002) Lung inflammation induced by concentrated ambient air particles is related to particle composition. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165, 1610-1617.
- Salmeen, I.T., Pero, A.M., Zator, R., Schuetzle, D. & Riley, T.L. (1984) Ames assay chromatograms and the identification of mutagens in diesel particle extracts. *Environ Sci Technol*, 18, 375 - 382.
- Salvi, S., Blomberg, A., Rudell, B., Kelly, F., Sandstrom, T., Holgate, S.T. & Frew, A. (1999) Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 702-709.

- Sato, H., Sone, H., Sagai, M., Suzuki, K.T. & Aoki, Y. (2000) Increase in mutation frequency in lung of Big Blue rat by exposure to diesel exhaust. *Carcinogenesis*, 21, 653-661.
- Schiffmann, D. & Henschler, D. (1992) Studies of diesel engine exhaust fractions on the genotoxic and celltransforming properties with the model of Syrian hamster embryo fibroblasts and with lung cells. In *Effects of diesel engine exhausts on health* pp. 39-42. GSF Research Centre for Environment and Health Inc.: Munich.
- Schins, R.P., Lightbody, J.H., Borm, P.J., Shi, T., Donaldson, K. & Stone, V. (2004) Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 195, 1-11.
- Schlesinger, R.B. & Cassee, F. (2003) Atmospheric secondary inorganic particulate matter: the toxicological perspective as a basis for health effects risk assessment. *Inhalation Toxicology*, 15, 197-235.
- Seagrave, J., McDonald, J.D., Gigliotti, A.P., Nikula, K.J., Seilkop, S.K., Gurevich, M. & Mauderly, J.L. (2002) Mutagenicity and in vivo toxicity of combined particulate and semivolatile organic fractions of gasoline and diesel engine emissions. *Toxicological Sciences*, 70, 212-226.
- Seemayer, N.H. & Hornberg, C. (1998) Malignant transformation of Syrian hamster kidney cells in vitro by interaction of airborne particulates and simian virus (SV-) 40. *Toxicology Letters*, 96-97, 231-238.
- Shefner, A.M., Collins, B.R., Dooley, L., Fiks, A., Graf, J.L. & Preache, M.M. (1982) Respiratory carcinogenicity of diesel fuel emissions. Interim results. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 10, 329-350.
- Silbajoris, R., Ghio, A.J., Samet, J.M., Jaskot, R., Dreher, K.L. & Brighton, L.E. (2000) In vivo and in vitro correlation of pulmonary MAP kinase activation following metallic exposure. *Inhalation Toxicology*, 12, 453-468.
- Sjogren, B. (1997) Occupational exposure to dust: inflammation and ischaemic heart disease. *Occupational and Environmental Medicine*, 54, 466-469.
- Soares, S.R., Bueno-Guimaraes, H.M., Ferreira, C.M., Rivero, D.H., De Castro, I., Garcia, M.L. & Saldiva, P.H. (2003) Urban air pollution induces micronuclei in peripheral erythrocytes of mice in vivo. *Environmental Research*, 92, 191-196.
- Somers, C.M., McCarry, B.E., Malek, F. & Quinn, J.S. (2004) Reduction of particulate air pollution lowers the risk of heritable mutations in mice. *Science*, 304, 1008-1010.
- Soukup, J.M., Ghio, A.J. & Becker, S. (2000) Soluble components of Utah Valley particulate pollution alter alveolar macrophage function in vivo and in vitro. *Inhalation Toxicology*, 12, 401-414.
- Stöber, W. (1986) Experimental induction of tumors in hamsters, mice and rats after long-term inhalation of filtered and unfiltered diesel engine exhaust. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 421-439.
- Steenenbergh, P.A., van Amelsvoort, L., Lovik, M., Hetland, R.B., Alberg, T., Halatek, T., Bloemen, H.J., Rydzynski, K., Swaen, G., Schwarze, P., Dybing, E. & Cassee, F.R. (2006) Relation between sources of particulate air pollution and biological effect parameters in samples from four European cities: an exploratory study. *Inhalation Toxicology*, 18, 333-346.

- Steerenberg, P.A., Withagen, C.E., van Dalen, W.J., Dormans, J.A., Heisterkamp, S.H., van Loveren, H. & Cassee, F.R. (2005) Dose dependency of adjuvant activity of particulate matter from five European sites in three seasons in an ovalbumin-mouse model. *Inhalation Toxicology*, 17, 133-145.
- Stenfors, N., Nordenhäll, C., Salvi, S.S., Mudway, I., Soderberg, M., Blomberg, A., Helleday, R., Levin, J.O., Holgate, S.T., Kelly, F.J., Frew, A.J. & Sandstrom, T. (2004) Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *European Respiratory Journal*, 23, 82-86.
- Strandell, M., Zakrisson, S., Alsberg, T., Westerholm, R., Winquist, L. & Rannug, U. (1994) Chemical analysis and biological testing of a polar fraction of ambient air, diesel engine, and gasoline engine particulate extracts. *Environmental Health Perspectives*, 102 Suppl 4, 85-92.
- Sun, Q., Wang, A., Jin, X., Natanzon, A., Duquaine, D., Brook, R.D., Aguinaldo, J.G., Fayad, Z.A., Fuster, V., Lippmann, M., Chen, L.C. & Rajagopalan, S. (2005) Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*, 294, 3003-3010.
- Sung, J.H., Kim, C.Y., Yang, S.O., Khang, H.S., Cheong, H.K., Lee, J.S., Song, C.W., Park, J.D., Han, J.H., Chung, Y.H., Choi, B.S., Kwon, I.H., Cho, M.H. & Yu, I.J. (2007) Changes in blood manganese concentration and MRI t1 relaxation time during 180 days of stainless steel welding-fume exposure in cynomolgus monkeys. *Inhalation Toxicology*, 19, 47-55.
- Suwa, T., Hogg, J.C., Quinlan, K.B., Ohgami, A., Vincent, R. & van Eeden, S.F. (2002) Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 39, 935-942.
- Suzuki, T., Kanoh, T., Kanbayashi, M., Todome, Y. & Ohkuni, H. (1993) The adjuvant activity of pyrene in diesel exhaust on IgE antibody production in mice. *Arerugi Japanese Journal of Allergology*, 42, 963-968.
- Takafuji, S., Suzuki, S., Koizumi, K., Tadokoro, K., Miyamoto, T., Ikemori, R. & Muranaka, M. (1987) Diesel-exhaust particulates inoculated by the intranasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79, 639-645.
- Takaki, Y., Kitamura, S., Kuwabara, N. & Fukuda, Y. (1989) Long-term inhalation studies of exhaust from the diesel engine in F-344 rats: the quantitative relationship between pulmonary hyperplasia and anthracosis. *Experimental Pathology*, 37, 56-61.
- Takano, H., Ichinose, T., Miyabara, Y., Shibuya, T., Lim, H.B., Yoshikawa, T. & Sagai, M. (1998a) Inhalation of diesel exhaust enhances allergen-related eosinophil recruitment and airway hyperresponsiveness in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 150, 328-337.
- Takano, H., Ichinose, T., Miyabara, Y., Yoshikawa, T. & Sagai, M. (1998b) Diesel exhaust particles enhance airway responsiveness following allergen exposure in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 20, 329-336.
- Takano, H., Yoshikawa, T., Ichinose, T., Miyabara, Y., Imaoka, K. & Sagai, M. (1997) Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 36-42.

- Takemoto, K., Yoshimura, H. & Katayama, H. (1986) Effects of chronic inhalation exposure to diesel exhaust on the development of lung tumors in di-isopropanol-nitrosamine-treated F344 rats and newborn C57BL and ICR mice. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 13, 311-327.
- Tokiwa, H., Kitamori, S., Nakagawa, R., Horikawa, K. & Matamala, L. (1983) Demonstration of a powerful mutagenic dinitropyrene in airborne particulate matter. *Mutation Research*, 121, 107-116.
- Tran, C.L., Buchanan, D., Cullen, R.T., Searl, A., Jones, A.D. & Donaldson, K. (2000) Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhalation Toxicology*, 12, 1113-1126.
- Tsurudome, Y., Hirano, T., Yamato, H., Tanaka, I., Sagai, M., Hirano, H., Nagata, N., Itoh, H. & Kasai, H. (1999) Changes in levels of 8-hydroxyguanine in DNA, its repair and OGG1 mRNA in rat lungs after intratracheal administration of diesel exhaust particles. *Carcinogenesis*, 20, 1573-1576.
- Tucker, J.D., Xu, J., Stewart, J., Baciuc, P.C. & Ong, T.M. (1986) Detection of sister chromatid exchanges induced by volatile genotoxicants. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 6, 15-21.
- Tunnicliffe, W.S., Evans, D.E., Mark, D., Harrison, R.M. & Ayres, J.G. (2001) The effect of exposure to sulphuric acid on the early asthmatic response to inhaled grass pollen allergen. *European Respiratory Journal*, 18, 640-646.
- U.S.EPA. (2002) Health Assessment Document for Diesel Engine Exhaust. EPA Report no. EPA/600/8-90/057F.
- U.S.EPA. (2004) Air quality criteria for particulate matter. EPA report no. EPA/600/P-99/002aF.
- Ulrich, M.M., Alink, G.M., Kumarathasan, P., Vincent, R., Boere, A.J. & Cassee, F.R. (2002) Health effects and time course of particulate matter on the cardiopulmonary system in rats with lung inflammation. *J Toxicol Environ Health A*, 65, 1571-1595.
- Valberg, P.A. & Crouch, E.A. (1999) Meta-analysis of rat lung tumors from lifetime inhalation of diesel exhaust. *Environmental Health Perspectives*, 107, 693-699.
- Vallyathan, V., Castranova, V., Pack, D., Leonard, S., Shumaker, J., Hubbs, A.F., Shoemaker, D.A., Ramsey, D.M., Pretty, J.R., McLaurin, J.L. & et al. (1995) Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation. Potential role of free radicals. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152, 1003-1009.
- Veronesi, B., Makwana, O., Pooler, M. & Chen, L.C. (2005) Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles. VII. Degeneration of dopaminergic neurons in Apo E^{-/-} mice. *Inhalation Toxicology*, 17, 235-241.
- Vincent, R., Bjarnason, S.G., Adamson, I.Y., Hedgecock, C., Kumarathasan, P., Guénette, J., Potvin, M., Goegan, P. & Bouthillier, L. (1997) Acute pulmonary toxicity of urban particulate matter and ozone. *American Journal of Pathology*, 151, 1563-1570.
- Vincent, R., Kumarathasan, P., Goegan, P., Bjarnason, S.G., Guénette, J., Bérubé, D., Adamson, I.Y., Desjardins, S., Burnett, R.T., Miller, F.J. & Battistini, B. (2001) Inhalation toxicology of urban ambient particulate matter: acute cardiovascular effects in rats. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-54; discussion 55-62.

- Vinitketkumnuen, U., Kalayanamitra, K., Chewonarin, T. & Kamens, R. (2002) Particulate matter, PM10 & PM2.5 levels, and airborne mutagenicity in Chiang Mai, Thailand. *Mutation Research*, 519.
- Wallace, W.E., Keane, M.J., Hill, C.A., Xu, J. & Ong, T.M. (1987) Mutagenicity of diesel exhaust particles and oil shale particles dispersed in lecithin surfactant. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 21, 163-171.
- Wallace, W.E., Keane, M.J., Xing, S., Harrison, J., Gautam, M. & Ong, T. (1990) Mutagenicity of diesel exhaust soot dispersed in phospholipid surfactants. In *Environmental Hygiene II*, Seemayer, N.H. & Hadnagy, W. (eds) pp. 7-10. Springer Verlag, Berlin,.
- Watanabe, N. & Kurita, M. (2001) The masculinization of the fetus during pregnancy due to inhalation of diesel exhaust. *Environmental Health Perspectives*, 109, 111-119.
- Watanabe, N. & Oonuki, Y. (1999) Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats. *Environmental Health Perspectives*, 107, 539-544.
- Watkinson, W.P., Campen, M.J., Lyon, J.Y., Highfill, J.W., Wiester, M.J. & Costa, D.L. (1997) Impact of the hypothermic response in inhalation toxicology studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 813, 849-863.
- Watkinson, W.P., Campen, M.J., Nolan, J.P. & Costa, D.L. (2001) Cardiovascular and systemic responses to inhaled pollutants in rodents: effects of ozone and particulate matter. *Environmental Health Perspectives*, 109 Suppl 4, 539-546.
- Watkinson, W.P., Campen, M.J., Nolan, J.P., Kodavanti, U.P., Dreher, K.L., Su, W.Y., Highfill, J.W. & Costa, D.L. (2000) Cardiovascular effects following exposure to particulate matter in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. In *Relationships between acute and chronic effects of air pollution* Heinrich, U. & Mohr, U. (eds) pp. 447-463. ISLI Press, : Washington, DC.
- Wellenius, G.A., Batalha, J.R., Diaz, E.A., Lawrence, J., Coull, B.A., Katz, T., Verrier, R.L. & Godleski, J.J. (2004) Cardiac effects of carbon monoxide and ambient particles in a rat model of myocardial infarction. *Toxicological Sciences*, 80, 367-376.
- Wellenius, G.A., Coull, B.A., Godleski, J.J., Koutrakis, P., Okabe, K., Savage, S.T., Lawrence, J.E., Murthy, G.G. & Verrier, R.L. (2003) Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbates myocardial ischemia in conscious dogs. *Environmental Health Perspectives*, 111, 402-408.
- Wellenius, G.A., Saldiva, P.H., Batalha, J.R., Krishna Murthy, G.G., Coull, B.A., Verrier, R.L. & Godleski, J.J. (2002) Electrocardiographic changes during exposure to residual oil fly ash (ROFA) particles in a rat model of myocardial infarction. *Toxicological Sciences*, 66, 327-335.
- Win-Shwe, T.T., Yamamoto, S., Kakeyama, M., Kobayashi, T. & Fujimaki, H. (2005) Effect of intratracheal instillation of ultrafine carbon black on proinflammatory cytokine and chemokine release and mRNA expression in lung and lymph nodes of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 209, 51-61.
- Wong, D., Mitchell, C.E., Wolff, R.K., Mauderly, J.L. & Jeffrey, A.M. (1986) Identification of DNA damage as a result of exposure of rats to diesel engine exhaust. *Carcinogenesis*, 7, 1595-1597.

- Yang, H.M., Antonini, J.M., Barger, M.W., Butterworth, L., Roberts, B.R., Ma, J.K., Castranova, V. & Ma, J.Y. (2001) Diesel exhaust particles suppress macrophage function and slow the pulmonary clearance of *Listeria monocytogenes* in rats. *Environmental Health Perspectives*, 109, 515-521.
- Yin, X.J., Dong, C.C., Ma, J.Y., Antonini, J.M., Roberts, J.R., Barger, M.W. & Ma, J.K. (2005) Sustained effect of inhaled diesel exhaust particles on T-lymphocyte-mediated immune responses against *Listeria monocytogenes*. *Toxicological Sciences*, 88, 73-81.
- Yoshida, S., Sagai, M., Oshio, S., Umeda, T., Ihara, T., Sugamata, M., Sugawara, I. & Takeda, K. (1999) Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice. *International Journal of Andrology*, 22, 307-315.
- Yu, C.P. & Yoon, K.J. (1991) Retention modeling of diesel exhaust particles in rats and humans. *Research Report / Health Effects Institute*, 1-24.
- Zelikoff, J.T., Chen, L.C., Cohen, M.D., Fang, K., Gordon, T., Li, Y., Nadziejko, C. & Schlesinger, R.B. (2003) Effects of inhaled ambient particulate matter on pulmonary antimicrobial immune defense. *Inhalation Toxicology*, 15, 131-150.
- Zelikoff, J.T., Schermerhorn, K.R., Fang, K., Cohen, M.D. & Schlesinger, R.B. (2002) A role for associated transition metals in the immunotoxicity of inhaled ambient particulate matter. *Environmental Health Perspectives*, 110 Suppl 5, 871-875.
- Zhao, X., WAN, Z., CHEN, G., ZHU, H., JIANG, S., YAO, J. (2002) Genotoxic activity of extractable organic matter from urban airborne particles in Shanghai, China. *Mutation Research*, 514, 177-192.
- ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会. (2002)ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会 平成13年度報告.
- 河端美則. (1988) 肺内での粒子沈着と関連する病変(気管支娘枝をめぐって)(第11回日本気管支学会総会特集). *気管支学*, 10, 502-506
- 河端美則, 岩井和郎, 宇田川忠, 樋口一恵, 山田博之, 高橋忠治, 橋本尚子. (1993) ディーゼル排出ガス中の粒子成分の肺注入による肺障害性と肺発癌, 注入粒子量・反応関係について. *大気汚染学会誌*, 28, 11-19.
- 環境省. (2007a) (4) CAPs 曝露がマウスの細菌毒素に関連する肺傷害に与える影響とメカニズム解明に関する研究. 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 環境省. (2007b) (6) CAPs 曝露が老齢ラットの心機能に与える影響に関する研究. 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 岩井和郎. (1998)低硫黄軽油使用時のディーゼル排出ガスの慢性健康影響調査
- 岩井和郎, 宇田川忠, 塚越謙吉. (1991) 気管支粒子注入実験(pilot study). In 昭和59年度環境庁委託業務結果報告書—ディーゼル排出ガス影響調査— pp. 22-24.
- 後藤純雄, 加藤幸彦, 折井章子, 田中一幸, 久松由東, 松下秀鶴. (1982) 大気浮遊粉じんの変異原性の終日変動. *大気汚染学会誌*, 17, 295-303.
- 高木敦彦, 羽田野昭, 光崎研一, 後藤純雄, 松下秀鶴. (1994) 空気浮遊粒子中の変異原物質への曝露要因に関する研究 個人曝露レベルと屋外空気汚染レベルとの比較. *大気汚染学会誌*, 29, 16-23.
- 大谷仁己, 嶋田好孝, 氏家淳雄, 西村哲治, 松下秀鶴. (1985) 大気浮遊粉じんの変異原性 前橋市と東京都港区との比較. *大気汚染学会誌*, 20, 463-469.